

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Bakterielle Meningitiden im Kindesalter
(Untersuchung von 300 Fällen aus den Jahren
1952 bis 1963)

Eike / Uhlich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0035

Aus dem Kinderkrankenhaus München-Schwabing
Chefarzt der I. Abteilung: Prof. Dr. H. Hilber
Chefarzt der II. Abteilung: Dr. P. Schweier

BAKTERIELLE MENINGITIDEN IM KINDESALTER
(Untersuchung von 300 Fällen aus den Jahren 1952 bis 1963)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eike Uhlich
aus Dresden

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. H. HILBER
Korreferent:	Prof. Dr. A. WISKOTT
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 9.11.1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. ERREGER AKUTER EITRIGER MENINGITIDEN	6
a Erregerarten	6
b Verteilung auf die Jahre 1952 bis Anfang 1963	7
c Erregerarten und Alter der erkrankten Kinder	8
d jahreszeitliche Verteilung und Wetterabhängigkeit	12
e Geschlechtsverteilung	14
III. ANAMNESE	16
a zur Erkrankung disponierende Faktoren	16
b Intervall vom Beginn der ersten Erscheinungen bis zur Einweisung	18
c Hauptsymptome vor und bei der Einweisung	19
d Einweisungsdiagnosen	20
IV. LIQUORBEFUNDE	22
a Zahl der Lumbalpunktionen	22
b Zellzahl des Liquors	24
c Zuckergehalt des Liquors	25
d Proteingehalt des Liquors	28
e spezielle Methoden der Liquordiagnostik	28
V. THERAPIE	29
VI. VERLAUFSBESONDERHEITEN BEI DEN EINZELNEN ERREGERARTEN	35
a Meningokokken	35
b Pneumokokken	35
c Influenzabakterien	37
d Colibakterien	38
e Streptokokken	39
VII. SUBDURALE ERGÜSSE ALS BESONDERE KOMPLIKATION IM VERLAUF DER ERKRANKUNG	41
VIII. DAUER DER ERKRANKUNG	43

IX.	BEHANDLUNGSERGEBNISSE UND PROGNOSE	44
X.	ZUSAMMENFASSUNG	48
XI.	LITERATURÜBERSICHT	50

I.

EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit werden 300 Fälle von bakterieller Meningitis des Schwabinger Kinderkrankenhauses aus den Jahren 1952 bis April 1963 untersucht.

In der Literatur der letzten Jahre finden sich -abgesehen von den zahlenmäßig herausragenden Untersuchungen von TING TSAI-TAU mit 1363 Fällen und APPELBAUM mit 3662 Fällen aus 36 Jahren, die beide allerdings alle Lebensalter umfassen- nur relativ wenig Studien, die sich anhand größerer Untersuchungsserien mit der bakteriellen Meningitis des Kindesalters befassen.

Über 541 Fälle aus 8 Jahren berichtet BAKOWA, über 379 Fälle aus 11 Jahren KAUHTIO. Aus Finnland kommt eine Arbeit über 257 Fälle in 9 Jahren (RANTASSALO), aus Polen (PYTEL) eine Studie über 342 Fälle in 11 Jahren. 420 Fälle (aus 13 Jahren) werden von GERLINI mitgeteilt. Weitere Arbeiten stammen von SZEKELY, BORGHERESI, GEEFHUES. Ein großes, allerdings auch Erwachsene einschließendes Patientengut findet sich in den Arbeiten von ESRACHOWITZ (303 Fälle), EIGLER (294 Fälle), BENDOVA (300 Fälle), QUADE (658 Fälle) u. a.

Zunächst sollte anhand des Krankengutes untersucht werden, ob sich einmal ein Wandel des prozentualen Anteiles der Erregerarten bakterieller Meningitiden in den letzten Jahren feststellen läßt und ob zum anderen eine auffällige Zuordnung bestimmter Erreger zu entsprechenden Lebensaltern nachzuweisen ist. Es wird sodann kurz auf die Symptomatik, die eventuell zur Erkrankung disponierenden Faktoren und die Bedeutung des Zeitraumes von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn einzugehen sein. Die am Schwabinger Kinderkrankenhaus üblichen und bewährten diagnostischen Untersuchungsmethoden werden dargestellt, ferner die Dauer der Erkrankungen -aufgeschlüsselt nach den einzelnen Erregern- und schließlich wird auf eine besondere Komplikation der Erkrankung, den subduralen Erguß, hingewiesen.

Ein wesentlicher Abschnitt wird sich mit der Therapie befassen, die sich in den letzten Jahren in entscheidender Weise geändert hat.

Abschließend werden die Verlaufsbesonderheiten der durch die verschiedenen Erreger hervorgerufenen Meningitiden in engem Zusammenhang mit der Prognose herausgestellt.

II.

ERREGER AKUTER EITRIGER MENINGITIDEN

a Erregerarten

Bei einem Vergleich statistischer Erhebungen über den Anteil der verschiedenen Erreger bakterieller Meningitiden zeigt sich, daß im wesentlichen Meningokokken, Influenzabakterien, Pneumokokken und Coli-Bakterien gefunden werden. Sehr viel seltener finden sich Staphylokokken, Streptokokken, Listerien, Pyocyaneus, Klebsiellen und andere Keime.

Da die Symptomatik der Meningitis nicht erregerspezifisch ist, ist man bei der genaueren Abklärung der Gruppenzugehörigkeit des betreffenden Keimes immer von der bakteriologischen Untersuchung abhängig. Jedoch ist die Sterblichkeit der Kinder mit bakteriologisch nachgewiesenen Meningitiserregern nicht geringer als die der Patienten, bei denen der Nachweis nicht gelungen ist.

Die Verteilung der einzelnen Meningitiserreger, wie sie von verschiedenen Autoren angegeben wird, ergibt folgendes Bild:

	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Influenza	Coli	Seltenere	ohne Nachweis
ESRACHOWITZ 1961 (303 Fälle in 3 Jahren)	<u>62 %</u>	7 %	8 %	-	23 %	-
GEEFHUYSEN 1960 (204 Fälle in 5 Jahren)	24 %	27 %	16 %	-	3 %	<u>30 %</u>
BORGHERESI 1960 (155 Fälle -Kinder- in 5 Jahren)	<u>39 %</u>	13 %	10 %	-	5 %	33 %
EIGLER 1961 (294 Fälle in 6 Jahren)	13 %	13 %	16 %	-	<u>38 %</u>	20 %
KNEEBONE 1961 (217 Fälle -Kinder- in 7 Jahren)	28 %	17 %	<u>31 %</u>	4 %	3 %	17 %
HAGGERTY 1960 (136 Fälle -Kinder- in 4 Jahren)	28 %	15 %	<u>42 %</u>	-	-	15 %
BURDIN 1960/61 (405 Fälle in 6 Jahren)	27 %	15 %	5 %	7 %	10 %	<u>36 %</u>
APPELBAUM 1958 (3662 Fälle in 36 Jahren)	<u>52 %</u>	19 %	14 %	-	15 %	-
ROTTINI 1958 (64 Fälle -Säuglinge- in 15 Jahren)	<u>52 %</u>	11 %	2 %	-	12 %	23 %
PIERACCINI 1959 (63 Fälle -Kinder- in 9 Jahren)	<u>41 %</u>	14 %	16 %	-	9 %	20 %
NICHOLS 1962 (46 Fälle -Neugeborene- in 8 Jahr.)	-	6 %	-	32 %	<u>43 %</u>	19 %
KIENITZ 1962 (41 Fälle in 2 Jahren)	<u>22 %</u>	<u>22 %</u>	19 %	10 %	10 %	17 %

(In der Tabelle wurden alle Angaben der einzelnen Autoren bezüglich der Erregerhäufigkeit in Prozentzahlen umgerechnet, um vergleichbare Werte zu erhalten; der jeweils höchste Prozentsatz wurde unterstrichen.)

Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der Erreger findet sich auch bei PARRINELLO, QUADE, SZEKELY, COSTA, MÜLLER u.a.

Die Mittelwerte aus den Zahlen der Literatur ergeben nun folgende Verteilung der einzelnen Meningitisserreger:

Meningokokken	33 %
Pneumokokken	15 %
Influenza	15 %
Coli	5 %
seltenerer Erreger	14 %
ohne Nachweis	18 %

Eigene Fälle

Die entsprechende Aufschlüsselung unserer 300 Fälle ergibt eine recht weitgehende Übereinstimmung mit den aus der Literatur errechneten Mittelwerten:

Meningokokken	44,6 %	(134 Fälle)
Pneumokokken	13,3 %	(40 Fälle)
Influenza	9,6 %	(28 Fälle)
Coli	4,3 %	(13 Fälle)
seltenerer Erreger	6,6 %	(20 Fälle)
ohne Nachweis	21,6 %	(65 Fälle)

Es überwiegt also auch im Patientengut des Schwabinger Kinderkrankenhauses deutlich der Anteil der Meningokokken.

b Verteilung auf die Jahre 1952 bis Anfang 1963

Bei der Beantwortung der Frage, ob sich die relative Häufigkeit der einzelnen Meningitisserreger im Lauf der untersuchten Jahre in unserem Krankengut gewandelt hat, läßt sich nach der folgenden Übersicht keine signifikante Veränderung feststellen.

	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Influenza	Coli	Seltenere	ohne Nachweis
1952 (18 Fälle)	45 %	11 %	11 %	-	22 %	11 %
1953 (13 Fälle)	54 %	15 %	8 %	8 %	-	15 %
1954 (16 Fälle)	37 %	13 %	31 %	-	-	19 %
1955 (20 Fälle)	50 %	15 %	15 %	5 %	5 %	10 %
1956 (22 Fälle)	41 %	14 %	9 %	5 %	-	31 %
1957 (25 Fälle)	44 %	8 %	4 %	-	8 %	36 %
1958 (24 Fälle)	42 %	25 %	12 %	12 %	-	9 %
1959 (23 Fälle)	44 %	22 %	17 %	4 %	4 %	9 %
1960 (41 Fälle)	44 %	20 %	2 %	5 %	12 %	17 %
1961 (44 Fälle)	32 %	9 %	7 %	2 %	14 %	36 %
1962 (32 Fälle)	47 %	9 %	6 %	9 %	3 %	25 %
1963 (22 Fälle)	73 %	-	5 %	-	-	22 %

Die von GERLINI gefundene Abnahme der Meningokokken-Meningitiden in den letzten Jahren zugunsten der Streptokokken- und Staphylokokken-meningitiden kann anhand des untersuchten Krankengutes nicht bestätigt werden.

c Erregerarten und Alter der erkrankten Kinder

Die bakterielle Meningitis ist keine echte Kinderkrankheit, dennoch findet sich eine recht charakteristische Häufung der Erkrankung in den ersten Lebensjahren. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Erkrankungen deutlich ab.

Erkrankt sind im Alter von

1 Jahr	136 Kinder	45 %	(51 %)
2 Jahren	50 Kinder	17 %	(18 %)
3 Jahren	33 Kinder	11 %	(7 %)
4 Jahren	24 Kinder	8 %	(5 %)
5 Jahren	13 Kinder	4 %	(4 %)
6 Jahren	7 Kinder	2 %	(3 %)
7 bis 14 Jahren	37 Kinder	13 %	(12 %)

(Die in Klammern angegebenen Werte stammen aus einer Dissertation von F. MÜLLER aus dem von-Hauner'schen Kinderspital der Universitäts-Kinderklinik München von 1954)

Nahezu die Hälfte aller Kinder mit einer bakteriellen Meningitis erkrankte im 1. Lebensjahr. Die Ursache dieses Phänomens ist noch nicht sicher geklärt. Es wird eine größere Entzündungsbereitschaft der weichen Hirnhäute im Kindesalter diskutiert. Ferner soll die wenig widerstandsfähige Struktur des kindlichen Schläfenbeines von Bedeutung sein, desgleichen die im Kindesalter besonders feste anatomische Verbindung zwischen Dura und Knochen, sodaß die bakterielle Infektion des Knochens rasch per continuitatem auf die Dura übergehen kann. (SCHLEUSSING)

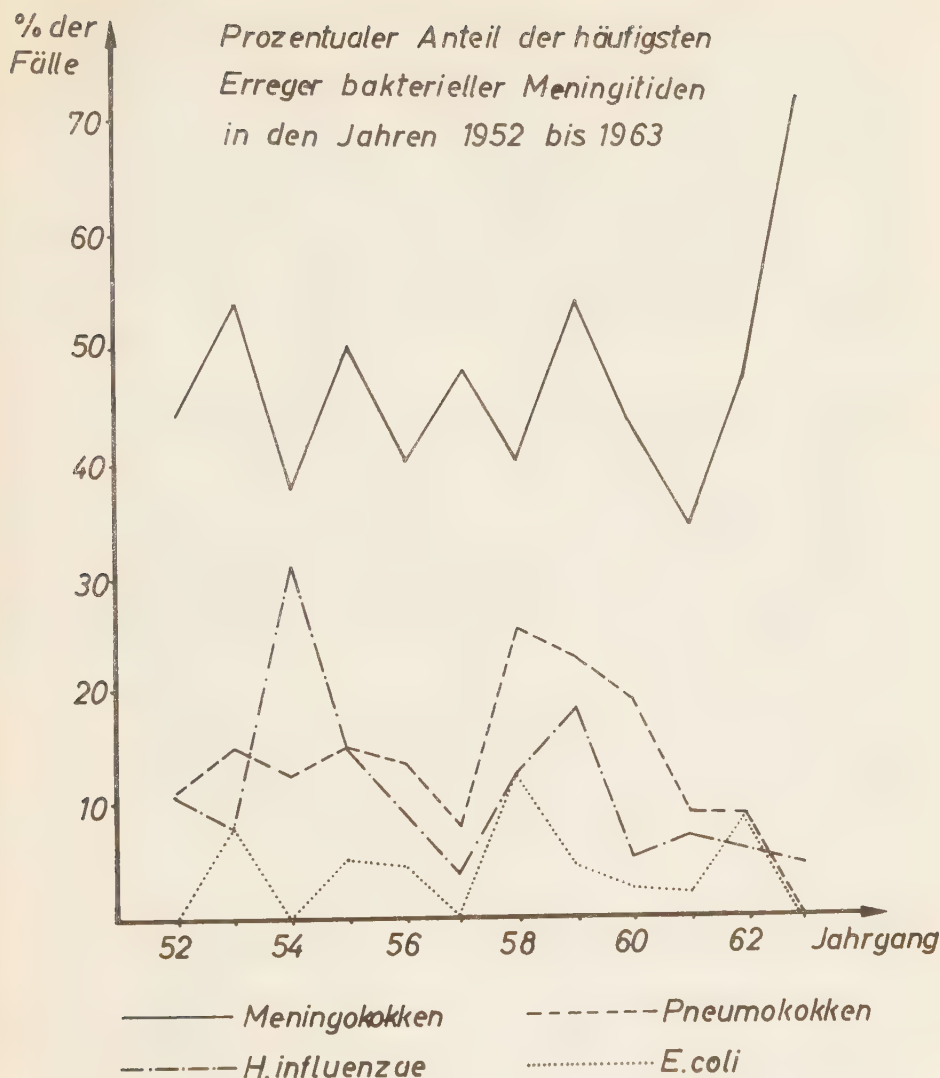


ABBILDUNG 1

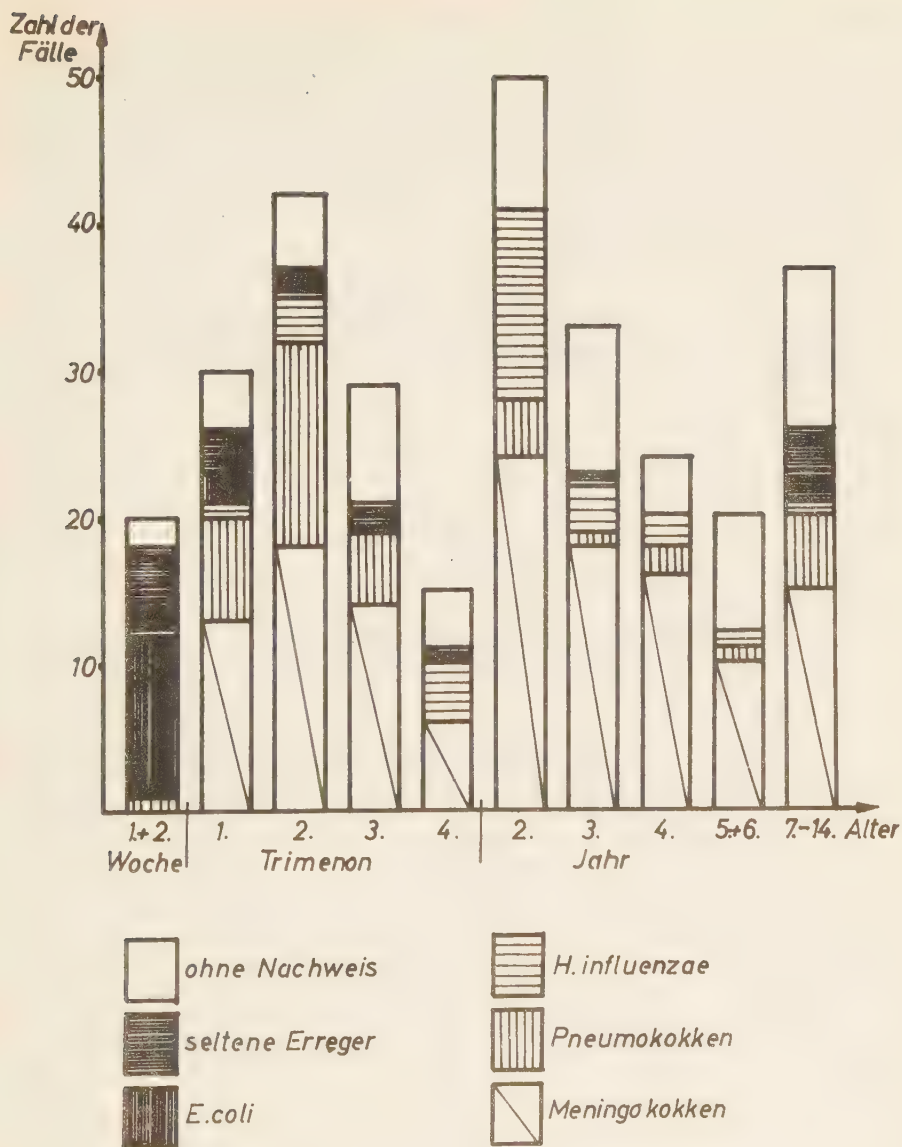
Ähnliche Ergebnisse werden auch von anderen Autoren mitgeteilt, so bei 80 von KRESKY beschriebenen Fällen, von denen 16 Säuglinge, 24 Kinder bis zu 3 Jahren, 14 bis zu 5 Jahren, 23 bis zu 10 Jahren und 3 über 10 Jahre alt sind. Unter den 111 von BEECKMANNNS mitgeteilten Fällen befinden sich 20 Neugeborene und Säuglinge. GERLINI berichtet, daß von 420 an bakteriellen Meningitiden erkrankten Kindern 52,6 % in den ersten 6 Lebensmonaten eingewiesen wurden. BURDIN stellt 38 Neugeborenen und 93 Säuglingen 53 erkrankte Kinder im Alter von 2-15 Jahren gegenüber. Unter 66 Kindern mit bakterieller Meningitis sind bei SARROY 47 Säuglinge. Schließlich berichtet ROTTINI von 177 Fällen, von denen 64 Kinder im 1., 16 im 2., 51 im 3. bis 12. Lebensjahr stehen und 46 Kinder älter als 12 Jahre sind. In einer Arbeit von KAHTIO sind 25 % aller erkrankten Kinder unter 3 Monate alt und 66 % unter einem Jahr.

Bei der Feststellung der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Erreger in den einzelnen Lebensaltern ergibt sich bei unserem Krankengut folgendes Bild: (siehe Abbildung 2)

Die große Anzahl der im ersten Lebensjahr erkrankten Kinder wurde unterteilt in die Neugeborenenperiode und die 4 Trimenon-Abschnitte. Die in den Rubriken 5. und 6. Lebensjahr und 7. bis 14. Lebensjahr zusammengefaßten Fälle ergäben nach den einzelnen Lebensjahren aufgeschlüsselt eine Fortsetzung der stetig abfallenden Zahl der zur Behandlung eingewiesenen Kinder.

Besonders deutlich geht aus der Aufstellung hervor, daß Coli-Meningitiden fast ausschließlich bei Früh- und Neugeborenen gefunden werden. Bei unseren beiden nach der Neugeborenenperiode im ersten Trimenon diagnostizierten Fällen handelt es sich um 3 und 4 Wochen alte der Neugeborenenperiode knapp entwachsene Kinder. Auch die beiden von MERGER mitgeteilten Fälle von Coli-Meningitis entsprechen unseren Erfahrungen; die beiden Kinder waren eine Frühgeburt (mens VII) und ein Neugeborenes am 4. Lebenstag. Die von LAURELL veröffentlichte Coli-Infektion der Meningen betrifft ebenfalls eine Frühgeburt, bei der eine intrauterine Infektion als wahrscheinlich angenommen wurde.

Außer dieser auf die ersten Lebenswochen beschränkten Infektionen mit *Escherichia coli* kann keine signifikante Zuordnung eines bestimmten Erregers zu einem nur begrenzten Lebensalter festgestellt werden. Für die relative Häufung der Influenza-Meningitis im 1. und 2. Lebensjahr ließ sich keine befriedigende Erklärung finden.



Die Häufigkeit der Erreger bakterieller Meningitiden
in den verschiedenen Lebensabschnitten

ABBILDUNG 2

d Jahreszeitliche Verteilung und Wetterabhängigkeit

Nur wenige Autoren finden eine nennenswerte jahreszeitliche Häufung von Meningitiserkrankungen mit bestimmten Erregern. Bei COSTA überwiegen Pneumokokken, Staphylokokken und Influenza-Erreger im Herbst, während in den Wintermonaten Meningokokken, Streptokokken und Enterokokken dominieren. GERLINI sieht ein Winter- und Frühjahrsmaximum bei seinen Erkrankungsfällen, ROTTINI einen Gipfel in den Monaten März und September.

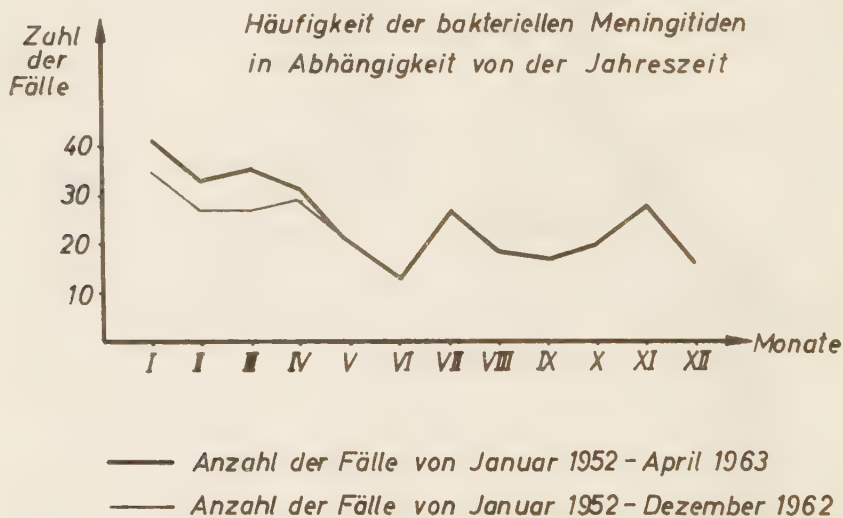


ABBILDUNG 3

Tabelle zur Abb. 3

Monate	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Influenza- Bakt.	Coli	Seltenere	ohne Nachweis	Summe
I	19 (16)	3	3	2	3	11 (8)	41 (14 %)
II	18 (13)	5	2	-	2	6 (5)	33 (11 %)
III	24 (16)	1	2	2	-	6	35 (12 %)
IV	14	5	3	2	2	5 (4)	31 (10 %)
V	5	4	5	3	3	-	20 (7 %)
VI	4	2	2	-	-	5	13 (4 %)
VII	11	3	2	-	1	10	27 (9 %)
VIII	5	3	1	2	3	5	19 (6 %)
IX	5	4	-	1	2	5	17 (6 %)
X	9	2	1	-	2	6	20 (7 %)
XI	14	5	3	1	2	3	28 (9 %)
XII	6	3	4	-	-	3	16 (5 %)
Gesamt- Zahl	134	40	28	13	20	65	

In Klammern: die Zahlen ohne die Fälle der Monate Januar bis April 1963.

Im ganzen sind die ersten 4 Monate des Jahres in unserem Krankengut die Monate mit der höchsten Erkrankungsrate; ferner findet man ein Gipfel im Juli und im November. Der absolute Gipfel der Erkrankungen von Januar bis April ist durch die Falle des Jahrgangs 1963 zu erklären, da der Untersuchungszeitraum im April 1963 endet und gerade zu Anfang dieses Jahres eine Häufung von Meningitisfällen beobachtet wurde. Daher ist auch der Verlauf der Kurve ohne diese Fälle in Abb. 3 angedeutet. Ein signifikanter jahreszeitlicher oder gar monatlicher Erkrankungs-gipfel läßt sich mithin am untersuchten Krankengut nicht nachweisen.

In sehr ausgedehnten Untersuchungsreihen haben BRZOWSKY o.a. nachzuweisen versucht, daß die Meningitis eine "netto-strebe Krankheit" sei, bei der einmal die feucht-warme bzw. feucht-kalte Witterung einen ungünstigen, d.h. krankheitsfördernden Einfluß ausüben soll (Typ Meningitis in Preußen) oder andererseits "Wetterreize", d.h. leichte Wettervor-gänge wie z.B. der Föhn eine stärkere Einwirkung haben sollen (Typ Meningitis in München). Unser Krankengut ist auf die Wetterverhältnisse nicht untersucht.

e Geschlechtsverteilung

Häufig wird die Frage diskutiert, ob sich eine Androtropie bei der bakteriellen Meningitis nachweisen läßt.

EIGLER beschreibt 35 Todesfälle bei 190 an Meningitis erkrankten Knaben und 15 Todesfälle bei 104 erkrankten Mädchen. BORGHERESI stellt 92 an bakterieller Meningitis erkrankten Knaben 63 Mädchen gegenüber. Ein ähnliches Überwiegen der Erkrankung bei Knaben findet sich in den 420 Fällen von im 1. und 2. Lebensjahr erkrankten Kindern von GERLINI. In einem Bericht von HAGGERTY stehen 66 % erkrankte männliche Neugeborene 33 % weiblichen gegenüber. MÜLLER berichtet von einer "etwa gleichen" Verteilung, wobei lediglich nach 1946 eine Zunahme des Anteils männlicher Patienten auffällt, die jedoch keine statistisch gesicherte Androtropie nachzuweisen erlaubt. KIENITZ und TURNER jedoch sind der Ansicht, daß keine signifikante Häufung der Erkrankung beim männlichen Geschlecht nachweisbar sei.

Bei den Patienten des Schwabinger Kinderkrankenhauses zeigt sich eine erhöhte Morbidität der Knaben in fast allen Jahrgängen. Nur 1953 sind von 13 erkrankten Kindern 7 Mädchen. Dagegen erkrankten in den Jahren 1952, 1957 und 1963 sogar mehr als doppelt so viele Buben wie Mädchen.

Tabelle zu Abb. 4

	Knaben	Mädchen
1952	13	5
1953	6	7
1954	9	7
1955	13	7
1956	12	10
1957	17	8
1958	14	10
1959	12	11
1960	25	16
1961	26	18
1962	24	8
1963	16	6
1952 - 1963	187	113

Trotzdem möchten wir nicht so weit gehen wie HEGGLIN in seiner "Differentialdiagnose Innerer Krankheiten", der die Meningitis epidemica in einer Tabelle aufführt, die Erkrankungen enthält, bei denen ein Geschlecht, in diesem Fall das männliche, so auffallend häufig befallen wird, daß die Geschlechtsabhängigkeit diagnostische Schlüsse zuläßt.

*Häufigkeit bakterieller Meningitiden
bei Knaben und Mädchen in den
Jahren 1952 bis 1963*

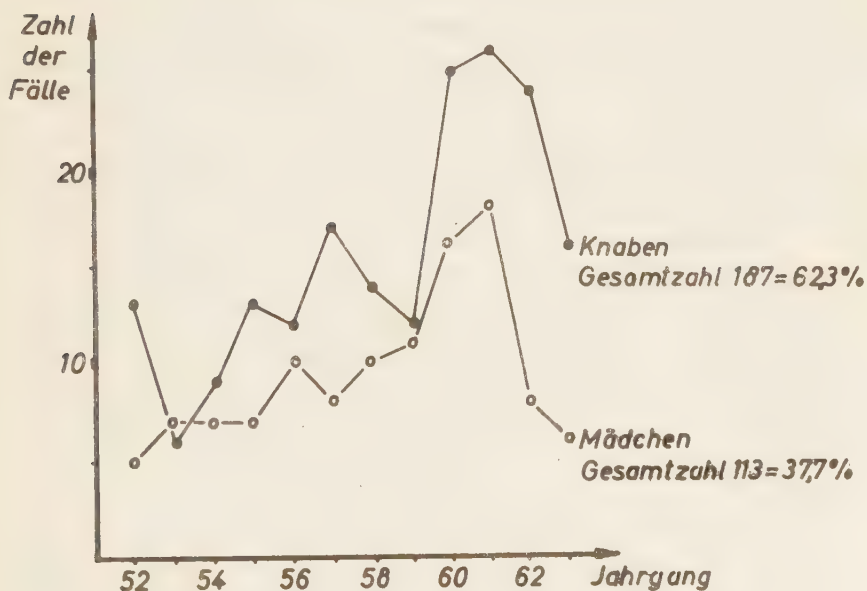


ABBILDUNG 4

III.

ANAMNESE

a Zur Erkrankung disponierende Faktoren

Bei der Frage, ob und welche Faktoren zur Meningitis purulenta disponieren könnten, muß zunächst einmal geklärt werden, auf welchem Wege eine Infektion der weichen Hirnhäute möglich ist.

Grundsätzlich können Eitererreger auf drei Wegen die Meningen erreichen: direkt traumatisch, fortgeleitet aus der Umgebung und durch haematogene Streuung.

Im Kindesalter sind die traumatisch entstandenen Meningitiden ausgesprochen selten. MOKOSCH teilt 8 Fälle mit, bei denen es nach einer Schädelbasisfraktur mit Nasennebenhöhlenbeteiligung zu einer aufsteigenden Meningitis purulenta kam. (Die Behandlung erfolgte mit Durchspülungen des Subarachnoidalraumes mit physiologischer Kochsalzlösung nach Suboccipital- und Lumbalpunktion, nachfolgender Luftinsufflation und intralumbaler Applikation von Penicillin.) Da in unserem Krankengut nur ein derartiger Fall vorkommt, mag der Hinweis genügen, daß man nach SCHLEUSSING die "direkte traumatische Leptomeningitis cerebrealis", die unmittelbar durch eine offene infizierte Wunde nach einem Schädeltrauma entsteht, abtrennt von einer "indirekten sekundären Meningitis cerebrealis" als Folge von Spätabzessen, Operationen u. ä. In diese letzte Untergruppe würde unser Fall gehören:

Das Kind Ch.R. (Krankenblatt 2449/0/0) hatte mit 9 Jahren eine Schädelbasisfraktur erlitten. In einem gewissen zeitlichen Abstand wurde es in einem auswärtigen Krankenhaus zweimal wegen bakterieller Meningitiden behandelt. Nach einem Kuraufenthalt trat erneut eine eitrige Meningitis auf. Der Zustand verschlechterte sich derart, daß der Bub zur Operation in eine chirurgische Klinik verlegt wurde. Da das Kind jedoch nicht operationsfähig war und sich der Zustand weiter verschlechterte, wurde es in das Schwabinger Kinderkrankenhaus verlegt. Bei der Aufnahme war das Kind moribund, bewußtlos, krampfbereit und im Kreislaufkollaps. Trotz höchst dosierter Antibiotika-Therapie, unterstützt mit Cortison und Kreislaufmitteln kam das Kind nach wenigen Stunden ad exitum. Bei der Lumbalpunktion wurde eitriger Liquor mit erhöhten Eiweißwerten und fehlendem Liquorzucker gewonnen. Primär und kulturell fanden sich Pneumokokken.

Der Sektionsbericht (Prof. LANGER, Pathol. Institut des Schwabinger Krankenhauses München) bestätigte den klinischen Verdacht.

Es handelte sich um eine rezidivierende Pneumokokken-Meningitis bei einer chronischen Osteomyelitis des Os frontale nach einer Schädelbasisfraktur. Der Prozeß spielte sich an den Meningen der Gehirnkongexität und -basis ab, mit einer besonderen Beteiligung der Cisternen, vor allem der Cisterna cerebello-medullaris. Ferner bestand ein ausgeprägtes Hirnoedem. Schließlich fand sich ein Knochendefekt mit einem Prolaps der Hirnhäute.

Nach NOVOTNY wurde ein Fall mit einer rezidivierenden Meningokokkenmeningitis nach Schädelbasisfraktur durch eine Operation geheilt. Einen ähnlichen Fall teilt YOUNG mit. MADURO beschreibt eine 22-mal rezidivierende Streptokokkenmeningitis bei einer Liquorfistel, die sich nach einer Angiom-Operation der Nasennebenhöhle gebildet hatte und durch eine operative Blockierung der Fistel geheilt werden konnte.

Zu einer fortgeleiteten Meningitis können alle Entzündungen im Schädelbereich führen. Bei weitem am häufigsten in der Pädiatrie sind derartige Meningitiden nach einer Otitis media. Hier kommt es entweder zu einer Osteomyelitis und dann zur Infektion der Hirnhäute oder zu einer Ausbreitung der Erreger auf vorgebildeten Wegen, z.B. über den porus acusticus internus, über die fissura petro-squamosa oder über die endolymphatischen Räume.

Eine ursächliche Otitis wird man annehmen müssen, wenn anamnestische Hinweise bestehen, wobei eine vorausgegangene Therapie, meist mit Antibiotika, den Vorgang gar nicht selten verschleiert. Ziemlich sicher ist eine Meningitis otogen, wenn die aus dem Liquor gezüchteten Erreger mit denen aus dem Ohrabstrich übereinstimmen. Erfahrungsgemäß gehen häufig Pneumokokken-Meningitiden von einer Otitis media aus. Dagegen sind nach BAUER Staphylokokken-Meningitiden sehr viel häufiger metastatisch bedingt als vom Ohr fortgeleitet.

Es bleibt aber zu bedenken, daß es auch sekundäre Otitiden gibt mit sterilem Exsudat als Ausdruck des bestehenden Reizzustandes der Meningen.

SZEKELY berichtet in 52 % seiner Fälle von Otitiden, die eine Meningitis begleiten oder komplizieren.

Sehr viel seltener sind die von der Nasen- oder Mundhöhle oder von der Orbita her fortgeleiteten Meningitiden. Entsprechende Fälle werden von KING und von DUDAREV mitgeteilt.

Schließlich können auch Erkrankungen, die nicht am Schädel lokalisiert sind, "metastatisch" auf dem Wege über die Blutbahn zur Meningitis führen. Diese oft gar nicht besonders stark in Erscheinung tretenden Primärerkrankungen können Pneumonien, (Erreger meist Influenza-Bakterien oder Pneumokokken), Darminfektionen mit Coli-Bakterien, Nabelinfektionen u. a. m. sein. Nach HEILMANN sind die Haupteintrittspforten der Bakterien bei der eitrigen Meningitis des Neugeborenen der

Nasen-Rachen-Raum, das Mittelohr, Haut und Schleimhäute, der Nabel, Meningocelen und der Urogenitaltrakt. Zeitlich unterscheidet CALVANI den intrauterinen, den intrapartalen als bedeutendsten und den postpartalen Infektionsmodus beim Neugeborenen. So werden von LISZKAI 3 Fälle von Coli-Meningitiden (dabei ein diamniotisches Zwillingspaar) mit letalem Verlauf mitgeteilt, die eine diaplazentare Infektion als sehr wahrscheinlich erscheinen lassen. Doch wird ein sicherer Nachweis bei diesem Infektionsmodus am seltensten gelingen.

Ganz allgemein ist das Neugeborene nicht nur durch die schon erwähnte erhöhte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke gefährdet, sondern es kommen die Unreife der Abwehrfunktionen und die durch das Geburtstrauma bedingte Abwehrschwäche hinzu. Prophylaktisch werden Verhinderung von Geburtstraumen, Sanierung infektiöser Herderkrankungen bei der Mutter, Elimination pathogener Keime aus den Geburtswegen, einwandfreie Entbindungs- und Narkosetechnik bei geburtshilflichen Komplikationen, unbedingte klinische Entbindung bei schlechten hygienischen Verhältnissen und schließlich Frühdiagnose und entsprechende testgerechte Antibiotikatherapie bei Auftreten einer Meningitis gefordert (CALVANI). Wie berechtigt diese Forderungen CALVANIS sind, unterstreicht die Tatsache, daß sich etwa bei der Hälfte unserer Coli-Meningitiden solche ungünstigen Faktoren nachweisen ließen. Es finden sich überzufällig häufig Zangengeburt, Früh- und Zwillingsgeburt mit Kunsthilfen, septische Prozesse vom Nabel ausgehend und Aspirationspneumonien mit Coli-Erregern.

Bei 8 Kindern mit Pneumokokken-Meningitiden konnten in 4 Fällen Pneumokokken-Otitiden, in 3 Fällen Pneumokokken-Pneumonien, in 1 Fall eine Pneumokokken-Pneumonie mit Otitis und einmal eine Schädelosteomyelitis (s. o.) nachgewiesen werden.

2 Influenza-Meningitiden traten nach Pneumonie auf, eine Streptokokken-Meningitis nach einer Nabelsepsis, eine andere nach einer Nabelfistel und eine dritte nach einer Meningomyelocelen-Operation. Daß aber eine Meningitis nicht immer im Zusammenhang mit einer gleichzeitig bestehenden Otitis media stehen muß, zeigt der Fall des 17 Wochen alten Kindes M. N. (Krankenblatt Nr. 1090/24/11970), bei dem bei einer bakteriologisch gesicherten Meningokokken-Meningitis im Ohrabstrich Staphylokokken gefunden wurden.

b Intervall vom Beginn der ersten Erscheinungen bis zur Einweisung

Das Intervall vom Beginn der ersten Erscheinungen bis zur Einweisung ins Krankenhaus schwankt in einem engen Bereich von 1 bis zu 4 Tagen. Obwohl nach PARINELLO die Prognose vom möglichst raschen Beginn der Therapie nach der Diagnosestellung abhängig ist, kann nach den Unterlagen im Untersuchungszeitraum nicht signifikant nachgewiesen wer-

den, daß die Letalität der Kinder, bei denen vom Krankheitsbeginn bis zur Einweisung nur 1 Tag vergangen ist, geringer ist als bei den Kindern, bei denen ein Intervall von 4 und mehr Tagen zwischen diesen beiden Daten liegt.

c Hauptsymptome vor und bei der Einweisung

Die Symptome zu Beginn der Erkrankung sind gewöhnlich uncharakteristisch und vieldeutig. KUSKE spricht von "klinischen Schwachzeichen". Häufig werden bei größeren Kindern nur Krankheitsgefühl und Abgeschlagenheit angegeben. Fieber wird fast nie vermißt. Häufig findet sich Inappetenz. APPELBAUM gibt an, daß ganz allgemein die Symptome am Anfang umso uncharakteristischer sind, je jünger die Patienten sind.

Selten fehlt das Erbrechen, das bei unseren Fällen in etwa 70 % aller an bakteriellen Meningitiden erkrankten Kinder aufgetreten ist. Es ist oft als erster Hinweis auf ein cerebrales Geschehen zu werten. Die Eltern geben dann meist an, daß die Kinder erbrechen, "obwohl sie fast nichts gegessen haben", und daß dem Erbrechen meist Galle beigemischt sei.

Weiter werden häufig Unruhe, starke Kopfschmerzen und gesteigerte Berührungs- sowie Reizempfindlichkeit angegeben.

Fast immer läßt sich bei der Aufnahme Nackensteifigkeit, Onisthotonus nachweisen. Das Reflexverhalten ist nicht einheitlich, es finden sich gesteigerte neben abgeschwächten oder fehlenden Reflexen. Beim Auftreten von Lähmungen, besonders der Augenmuskeln -BEECKMANNs gibt am häufigsten Spontannystagmus, Deviation conjuguee, Strabismus an-, bei Krämpfen oder Bewußtlosigkeit ist die Erkrankung schon auf dem Höhepunkt angekommen.

BORGHERESI führt im Spektrum der Symptome an:

Fieber in über	90 % der Fälle
allg. meningitische Zeichen in	68 % der Fälle
Inappetenz in	60 % der Fälle
pulsierende oder vorgewölbte Fontanelle in	60 % der Fälle
Erbrechen in über	50 % der Fälle
Krämpfe in	36 % der Fälle
Diarrhoe:	25 % der Fälle
Benommenheit:	25 % der Fälle
Dyspnoe:	20 % der Fälle
Hauteffloreszenzen:	10 % der Fälle

Eigene Fälle

Aufnahmebefund bei den 300 Fällen des Schwabinger Kinderkrankenhauses in den Jahren 1952 bis 1963:

Fieber	284 Fälle	95 %
Erbrechen	203 Fälle	68 %
Nackensteife	198 Fälle	66 %
Effloreszenzen	99 Fälle	33 %
Benommenheit	88 Fälle	29 %
Berührungsempfindlichkeit	76 Fälle	25 %
Krämpfe	63 Fälle	21 %
vorgewölbte Fontanelle	51 Fälle	17 %
Kopfschmerzen	50 Fälle	17 %
Lähmungen	26 Fälle	9 %
Durchfall	16 Fälle	3 %

d Einweisungsdiagnosen

Von den 300 behandelten Fällen kamen 140 Kinder, also fast die Hälfte, mit der richtigen Diagnose Meningitis, WATERHOUSE-FRIDERICHSEN-Syndrom, meningealer Reizzustand oder auch Meningoencephalitis zur Aufnahme. Den Großteil in dieser Gruppe stellen die echten Meningokokken-Meningitiden dar. Charakteristischerweise wurde jedoch unter 13 Coli-Meningitiden nur 1 Fall mit der richtigen Diagnose eingewiesen.

Die nächstgrößere Gruppe von Kindern kommt mit der Einweisungsdiagnose Bronchitis, Pneumonie u.ä. In dieser Gruppe sind die Pneumokokken- und Influenza-Meningitiden gleich häufig anzutreffen wie die Meningokokken und die Gruppe der Meningitiden, bei denen der bakteriologische Nachweis nicht gelungen ist. Eine ähnlich große Anzahl von Fällen wird eingewiesen unter der Diagnose unklares Fieber, Hyperpyrexie, gripptaler Infekt u.ä. Hier finden sich alle Erregerarten in recht gleichmäßiger Verteilung. 21 Kinder werden wegen intestinaler Erkrankung eingewiesen; Enteritis, Durstfieber, Dyspepsie, Diarrhoe, Inappetenz und unklare Stoffwechselstörung.

Unter Poliomyelitisverdacht -besonders häufig in den ersten Jahrgängen des behandelten Zeitraumes- werden 15 Kinder eingewiesen, weitere 12 unter den Diagnosen Commotio, Hydrocephalus, Krampfleiden und Polyneuritis.

Fast die Hälfte aller Coli-Meningitiden wurde unter der Diagnose Vasolabilität, Untergewichtigkeit oder Frühgeburt eingewiesen.

In einzelnen Fällen veranlaßten die besonders hervorstechenden Symptome den erstbehandelnden Arzt zur Einweisung unter den Diagnosen Morbus WERLHOFF, Erythema exsudativum multiforme, multiple

Haemanangiome, Mundfäule, Diphtherie, Fleischvergiftung, Stuhl- und Harnverhaltung.

Bei den 5 unter der Diagnose Otitis media eingewiesenen Fällen ging die im Krankenhaus verifizierte Meningitis sehr wahrscheinlich von der Otitis aus.

Ein ähnlich breites Spektrum von Einweisungsdiagnosen findet KNEEBONE.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitiden in der Hälfte der Fälle vom erstbehandelnden Arzt richtig als Meningitis erkannt werden, bei der Influenza-Meningitis findet sich nur in 30 %, bei den selteneren Erregern, eingeschlossen die Coli-Meningitiden, kaum in 10 % die Diagnose "Meningitis".

Einweisungsdiagnosen:

140 Kinder	Meningitis
41 Kinder	Bronchitis, Pneumonie
30 Kinder	unklares Fieber
10 Kinder	grippaler Infekt
12 Kinder	Commotio, Krampfleiden
15 Kinder	Poliomyelitis
19 Kinder	Enteritis, Durstfieber etc.
5 Kinder	Frühgeburt, Vasolabilität
5 Kinder	Otitis media
3 Kinder	Erythema multiforme, WERLHOFF
1 Kind	Mundfäule
1 Kind	Harn- und Stuhlverhaltung
1 Kind	Fleischvergiftung
1 Kind	Lymphadenitis
1 Kind	Diphtherie
15 Kinder	ohne Diagnose

300 Kinder

Die Einweisungsdiagnosen sind nicht ohne weiteres als falsche oder Fehldiagnosen zu werten. Die Tabelle zeigt, wie mannigfaltig das Bild dieser Erkrankung ist und wie ein Symptom so führend sein kann, daß das klinische Bild der typischen Meningitis-Symptomatik völlig verschleiert wird. Schließlich kann auch aus einer Pneumonie eine Pneumokokken-Meningitis, aus einer Enteritis eine Coli-Meningitis oder beispielsweise aus einer "banalen Otitis" eine Infektion der Meningen entstehen.

IV.

LIQUORBEFUNDE

a Zahl der Lumbalpunktionen

Die 1891 von QUINCKE eingeführte Lumbalpunktion ist die wichtigste Untersuchung in der klinischen Diagnostik einer bakteriellen Meningitis. Die Indikation ist großzügig zu stellen, auch in den ersten Lebenswochen (KIENITZ). Alle unklaren Fieberzustände, Unruhe oder Schläfrigkeit, Aufschreien, "leerer Blick", plötzlich auftretendes Schielen, Gewichtsverlust oder Erbrechen ohne Enteritis, Nahrungsverweigerung, Atemstörungen ohne Lungenbefund, schließlich auch direkte cerebrale Ereignisse wie Krämpfe, Bewußtlosigkeit u. ä. sollten an eine Lumbalpunktion als diagnostische Maßnahme denken lassen.

Die Häufigkeit der Lumbalpunktionen im Verlauf der Erkrankung ist im wesentlichen abhängig von dem klinischen Befund und dem Ergebnis der vorhergegangenen Liquoruntersuchungen. In unkomplizierten Fällen oder bei schon nach der ersten Untersuchung wenig von der Norm abweichenden Liquorbefunden wird eine Lumbalpunktion genügen. Unsere Patienten wurden aber doch in der Regel zwei- bis sechsmal punktiert. In seltenen Fällen wurden mehr als 8 Liquoruntersuchungen notwendig. In einem der 300 untersuchten Fälle wurde 21mal punktiert. Bei diesem Kind K. A. (Krankenblatt Nr. 1508/24/466) handelte es sich um eine schließlich letal ausgehende Meningitis mit zwei verschiedenen, nacheinander auftretenden Keimen (Pneumokokken, Bact. pyocyaneum) und nachfolgendem Hirnabszess.

Es ergibt sich folgendes Bild:

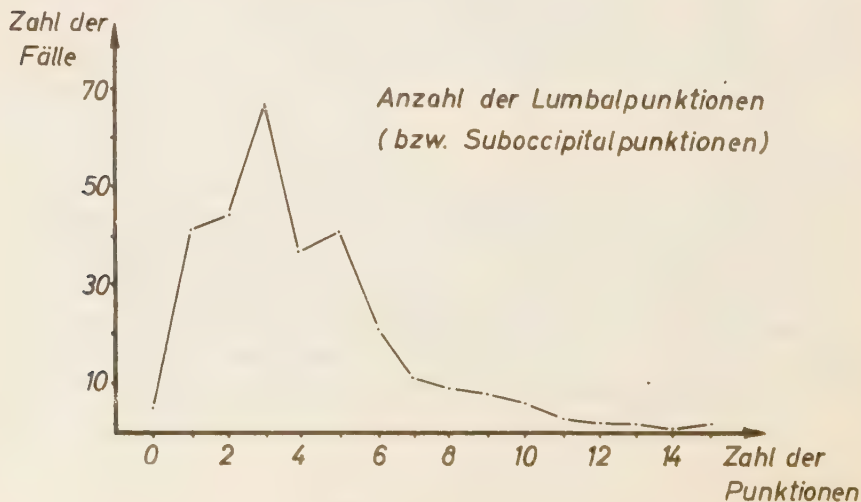


ABBILDUNG 5

Tabelle zu Abb. 5:

keine Punktion	5 Patienten
1 Punktion	41 Patienten
2 Punktionen	44 Patienten
3 Punktionen	66 Patienten
4 Punktionen	37 Patienten
5 Punktionen	41 Patienten
6 Punktionen	21 Patienten
7 Punktionen	11 Patienten
8 Punktionen	9 Patienten
9 Punktionen	8 Patienten
10 Punktionen	6 Patienten
11 Punktionen	3 Patienten
12 Punktionen	2 Patienten
13 Punktionen	2 Patienten
14 Punktionen	1 Patient
15 Punktionen	2 Patienten
21 Punktionen	1 Patient

Bei 4 Patienten war eine Lumbalpunktion nicht möglich, da sie moribund, ein Kind sogar schon tot, zur Aufnahme kamen. Bei einem fünften Kind wurde erst bei der Obduktion eine Meningitis gefunden, nachdem es plötzlich, ohne auch nur ein einziges auf eine Meningitis hinweisendes Symptom aufzuweisen, verstorben war. Bei einer unkomplizierten "klassischen" Meningitis wird man 3 Lumbalpunktionen vornehmen; auf eine erste diagnostische Punktion folgt eine zweite, den Heilungsverlauf kontrollierende und schließlich eine abschließende Lumbalpunktion, die bei zeitlich richtiger Plazierung meist einen weitgehend normalisierten Befund ergibt.

Es seien noch einige Bemerkungen zur Pathophysiologie des Liquors nach WEPPLER angefügt. Ein Säugling hat etwa 40 bis 60 ml Liquor (ein Erwachsener 120 bis 180 ml). Die Funktion des Liquors besteht vorwiegend in einem Ausgleich der Volumenschwankungen innerhalb der starren Schädelkapsel nach dem MONROE-KELLIE' Gesetz. Danach ist die Summe der Volumina von Gehirn, Blut und Liquor im Schädelinnern konstant. Außerdem stellt die Blut-Liquor-Schranke eine Barriere für in andere Organe mühelos eintretende Stoffe dar. Diese Schranke kann durch hohe Blutkonzentrationen oder durch mechanische Läsion gestört werden.

Bei der diagnostischen Auswertung des Liquorpunktates sind 2 Fragen ausschlaggebend:

1. besteht eine Pleozytose und welcher Art ist sie?
2. welcher Erreger wird im Ausstrich gefunden, und läßt er sich durch die Kultur bestätigen?

Das Verhältnis der drei Ergebnisse: ohne primären Nachweis, bakterioskopisch

pisch-färberischer Nachweis und kultureller Nachweis, schwankt in den Literaturangaben. BURDIN hat in 5 Jahren 405 Liquoruntersuchungen durchgeführt und in 260 Fällen Keime isoliert, das sind etwa 65 %; davon wurden 41,5 % als Meningokokken und 24 % als Pneumokokken klassifiziert. COSTA konnte in 17 Jahren bei 3058 Patienten Liquoruntersuchungen vornehmen, wobei in 855 Fällen ein kultureller Nachweis gelang, das sind etwa 28 %. Auch hier wurden in 42 % Meningokokken, in 21 % Pneumokokken, in 20 % Influenza-Bakterien zum kulturellen Wachstum gebracht.

Im Schwabinger Krankengut gelang der ausschließliche primäre Erregernachweis in 51 Fällen (17 %), durch kulturelles Wachstum wurden die Erreger in zusätzlich 184 Fällen (61 %) nachgewiesen und ohne Nachweis blieben die Liquoruntersuchungen in 65 Fällen (22 %). In der Regel wurden nur aus dem ersten, allenfalls auch noch aus dem zweiten Punktat Keime gezüchtet.

b Zellgehalt des Liquors

Nach den Erfahrungen am Krankengut des Schwabinger Kinderkrankenhauses, die die Angaben APPELBAUMs bestätigen, schließt eine fehlende Pleocytose eine Meningitis nicht sicher aus. So kann z.B. bei foudroyant unter dem Bild des WATERHOUSE-FRIDLICHSEN-Syndroms verlaufenden Fällen die Zellvermehrung im Liquor als Ausdruck der meningitischen Reizung oftmals erst im weiteren Verlauf der Erkrankung gefunden werden. Nach SASLAW sind -an 10 Fällen demonstriert- bei Leptospiren-Meningitiden sogar normale oder nur leicht erhöhte Zellwerte und normaler Zucker- und Chloridgehalt des Liquors geradezu charakteristisch. Meistens jedoch findet sich eine massive Zellvermehrung, sodaß der Liquor schon makroskopisch gelb, trüb und eitrig aussieht. Da die Therapie sofort nach der Liquorentnahme einsetzt, ist die Zellzahl nach einigen Tagen gewöhnlich schon auf zählbare Werte abgesunken. Als weiteres Zeichen der Besserung ist neben der Verminderung der absoluten Zellzahl die Verminderung des relativen Anteils an Granulozyten und der Anstieg der Lymphozyten zu werten.

Durchschnittlich normalisiert sich bei einer unkomplizierten Meningitis der Liquor innerhalb von 3 bis 4 Wochen (vgl. auch APPELBAUM).

Ein starres Schema für den zeitlichen Abstand der Liquorpunktionen, wie es HAGGERTY, allerdings zur exakten Durchführung von Therapieversuchen, anführt (Punktion 12, 24 und 48 Stunden nach Therapiebeginn), hat sich bei uns nicht bewährt. Viel eher scheint eine "elastische" Indikationsstellung für eine Punktion der schweren und rasch wechselnden Krankheit gerecht zu werden. HERTL und FINZER haben den Versuch unternommen, eine "Differentialtypologie" anhand von zytochemischen Untersuchungen der Zellen im Liquor aufzustellen. Die Ergebnisse

sind interessant, wenn auch vorläufig noch in ihrer praktischen Bedeutung der kulturellen Liquoruntersuchung unterlegen. Segmentkernige, lymphocytäre und monocytäre Liquorzellen wurden auf ihr Kernchromatin und Hyaloplasma, die Granula auf ihren Glykogen-, Lipoid- und basischen Proteingehalt untersucht. Glykogeneinlagerungen wurden als Zeichen einer Stoffwechselstörung der Liquorzellen gedeutet (niedriger Zuckerwert!), ein erhöhter Milchsäuregehalt der Zellen soll den gestörten PASTEUR-Effekt beweisen, und schließlich soll eine Lipoidverminderung Ausdruck einer herabgesetzten Zelleistungsfähigkeit sein.

Unter diesen Voraussetzungen fanden die Autoren:

1. Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitiden zeigen vermehrte Glykogeneinlagerung bei vermindertem Lipoidgehalt der Granula.
2. Poliomyelitis und Mumps-Meningitiden, also Virus-Meningitiden, sind charakterisiert durch vermehrte Glykogen- und Lipoid-einlagerungen und Erhöhung des Anteils der basischen Proteine und der RNS.
3. Tbc-Meningitiden weisen eine Abnahme der Lipoide in den Granula bei einer Zunahme der Lipoide im Cytoplasma der mononucleären Zellen auf.

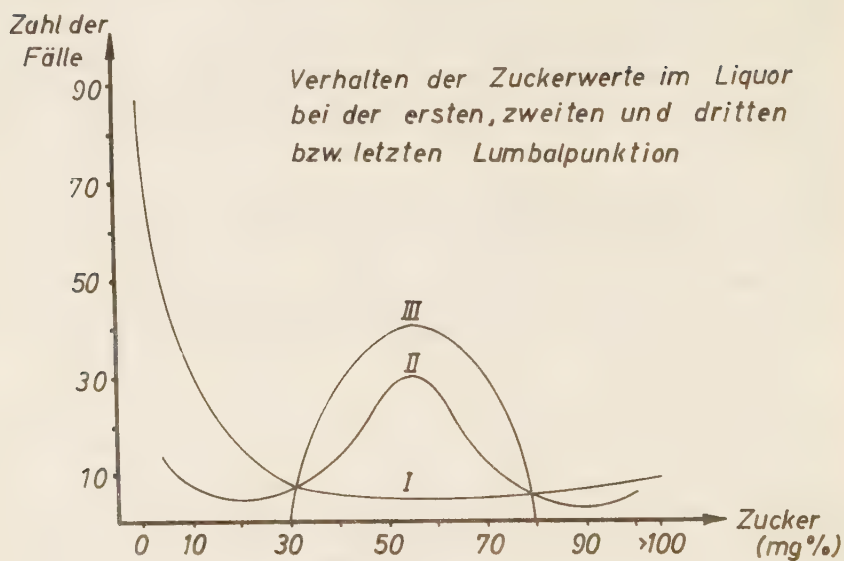
MACCHIA unterwarf die Liquorzellen in 10 Fällen von Meningitis purulenta einer osmotischen Resistenzprüfung und fand, daß die Granulozyten besonders stark in ihrer Resistenzfähigkeit vermindert sind und daß klinische Besserung und Liquorsanierung der Normalisierung der Resistenz der Zellen parallel ging.

c Zuckergehalt des Liquors

Ein deutliches und selten vermißtes Zeichen schwerer entzündlicher Veränderungen der Hirnhäute ist die Verminderung des Zuckergehaltes im Liquor (Normwert etwa 60 mg %) (GEIGY-Tabellen).

Das Verhalten der Liquorzuckerwerte im Verlauf der Erkrankung gibt folgende Kurve wieder. Es wurden dabei für die Erstpunktionen 284 Liquorbefunde ausgewertet; die restlichen 16 Kinder wurden nicht punktiert oder es wurde nur so wenig Liquor gewonnen, daß eine Zuckerbestimmung nicht vorgenommen werden konnte. Diese Werte werden verglichen mit denen der 2. Punktion 2 bis 3 Tage nach Beginn der Therapie (241 Befunde) und mit den Befunden der Punktion vor der Entlassung, wenn diese mindestens die dritte Punktion gewesen ist (203 Befunde).

Danach ergibt sich folgende Aufstellung:



Kurve I = 1. Punktion

Kurve II = 2. Punktion, durchschnittlich am 3/4. Tag

Kurve III = letzte Punktion, nach klinischer Heilung

ABBILDUNG 6

Tabelle zu Abb. 6

Zucker in mg %	1. Lumbal- punktion	2. Lumbal- punktion	letzte Lumbal- punktion
0	79 Fälle	12 Fälle	-
5	24 Fälle	5 Fälle	1 Fall
10	19 Fälle	8 Fälle	-
15	21 Fälle	2 Fälle	-
20	11 Fälle	12 Fälle	2 Fälle
25	7 Fälle	5 Fälle	-
30	15 Fälle	6 Fälle	9 Fälle
35	12 Fälle	10 Fälle	6 Fälle
40	11 Fälle	12 Fälle	18 Fälle
45	6 Fälle	12 Fälle	15 Fälle
50	12 Fälle	29 Fälle	35 Fälle
55	9 Fälle	30 Fälle	31 Fälle
60	11 Fälle	26 Fälle	39 Fälle
65	12 Fälle	24 Fälle	20 Fälle
70	14 Fälle	14 Fälle	14 Fälle
75	7 Fälle	14 Fälle	11 Fälle
80	4 Fälle	5 Fälle	5 Fälle
85	4 Fälle	6 Fälle	-
90	1 Fall	1 Fall	-
95	1 Fall	3 Fälle	-
100 und darüber	7 Fälle	1 Fall	-

7 Kinder wiesen bei der 1. Lumbalpunktion mit Werten von 105 bis 164 mg % einen ungewöhnlich hohen Zuckerwert im Liquor auf (gestörte Schrankenfunktion). Übrigens gelang gerade aus diesen Liquorproben nur einmal ein kultureller Nachweis (Staphylokokken). Bei den Zweitpunktionen wurden nur viermal Zuckerwerte von über 100 mg % gefunden, hierbei wurden noch zweimal Meningokokken nachgewiesen.

Bemerkenswert scheint die auffallend symmetrische GAUSS'sche Verteilungskurve zu sein, die die Zuckerwerte im Liquor bei der "Entlassungspunktion" darstellt. Es finden sich Werte zwischen 30 und 80 mg % mit einem Maximum zwischen 50 und 60 mg %.

Zusammenfassend fanden wir, daß eine anhaltende Erniedrigung des Liquorzuckerwertes das Fortschwelen des Prozesses anzeigt und prognostisch ungünstig ist (siehe auch APPELBAUM).

SCOTT hält einen Liquorzuckergehalt von weniger als 40 mg % bei Vorliegen anderer hinweisender Symptome für sehr verdächtig auf das Vorhandensein einer bakteriellen Meningitis.

d Proteingehalt des Liquors

Ausdruck einer gestörten Blut-Liquor-Schrankenfunktion sind auch die Veränderungen der Liquorproteine. Durch Einströmen von Bluteiweißen nähern sich die Werte denen des Blutes. Eine Vermehrung der Gamma-Globuline findet man sowohl im Initialstadium als auch in der Restitutionsphase.

e Spezielle Untersuchungsmethoden in der Liquordiagnostik

Es wird noch eine große Zahl diagnostischer Untersuchungen am Liquor Meningitiskranker angegeben, die sich aber in der Praxis nicht oder noch nicht durchgesetzt haben.

BETTINI und JANSSON bestimmten das C-reaktive Protein in Liquor und Blut und fanden im Liquor fast immer niedrigere Werte, was sie als Beweis des haematogenen Ursprungs dieses Stoffes werteten, da bei Bildung desselben im Liquor hier die Werte höher sein müßten als im Serum. Die Erhöhung des Wertes des C-reaktiven Proteins im Liquor Meningitiskranker wäre als ein weiterer Beweis für die Funktionsstörung der Blut-Liquor-Schranke zu werten.

70 papierchromatographische Untersuchungen von BAUMGARTNER ergaben einen Meso-Inosit-Gehalt von durchschnittlich 2,7 mg %, das ist der fünffache Wert des Blutspiegels. Eine signifikante Erniedrigung dieser Werte fand sich bei purulenten Meningitiden und bei der Encephalitis epidemica, eine deutliche Erhöhung bei Tbc-Meningitiden.

CSAPO u. a. arbeiteten eine einfache und leicht ausführbare Methode aus, um die Anwesenheit oxydierbarer Substanzen im Liquor festzustellen. Dadurch soll die Intensität meningitischer Prozesse genauer erfassbar sein als durch die einfache Zuckerbestimmung.

Wenn ein Meningitis-Erreger weder kulturell noch primär nachgewiesen werden kann, so gelingt eine Differenzierung nach PAGE auch noch nach Therapiebeginn mit Hilfe der Antikörper-Fluoreszenzmikroskopie. Im Bericht handelt es sich um Haemophilus-influenzae-Meningitiden.

V.

THERAPIE

In den zur Auswertung gekommenen Jahrgängen 1952 bis 1963 hat ein recht deutlicher Wandel in der Therapie der bakteriellen Meningitiden stattgefunden.

Von 1952 bis etwa 1954 wurden Sulfonamide und Antibiotica in relativ niedriger Dosierung gegeben. Nicht selten wurden die Medikamente intralumbal appliziert. Das Behandlungsschema eines solchen Falles soll als für diesen Zeitraum typisch wiedergegeben werden.

Das Kind F., J.R. (Krankenblatt Nr. 1208/24/167) ist bei der Aufnahme 5 1/2 Monate alt. Es befindet sich in der ersten Hälfte des Jahres 1952 34 Tage lang zur stationären Behandlung im Krankenhaus.

Am Tag vor der Einweisung ist das Kind zu Hause durch hohe Temperaturen, Aufschreien, Durchfälle und Erbrechen aufgefallen. Bei der Aufnahme finden sich Unruhe, verminderter Tonus der Muskulatur, Tachycardie, Temperaturen um 38 Grad und angedeutete Nackensteife. Die Lumbalpunktion ergibt 8000/3 Zellen, 35 mg % Zucker. Außerdem werden kulturell Meningokokken nachgewiesen.

Therapeutisch werden am 1. Tag 50 000 E, am 2. Tag 20 000 E Penicillin intralumbal appliziert, außerdem werden 4 Tage lang je 0,3 Mill. E und anschließend 7 Tage lang 0,2 Mill. E Penicillin intramuskulär gegeben. Parallel geht in den ersten 6 Tagen eine tägliche Medikation von je 2 Tabl. Supronal (a 0,5).

Zur symptomatischen Therapie werden ferner Chloralhydrat, Somnifen, Cibalgin und Adalin verabreicht.

Bei der 2. Lumbalpunktion am 5. Tag finden sich noch 530/3 Zellen mit 96 % Lymphozyten bei 47 mg % Zucker. Ein Bakteriennachweis gelingt nicht mehr. Am 25. Tag sind die Zellwerte bis auf 25/3 abgesunken, die Zuckerwerte haben sich normalisiert.

Der Zeitraum von 1954 bis 1958 umfaßt die 2. Gruppe der 3 Abschnitte mit unterschiedlichen Therapie-Methoden. Jetzt wurden die Antibiotika vorwiegend durch Dauertropfinfusionen zugeführt, um einen möglichst gleichbleibenden Wirkungsspiegel zu erreichen. Nur noch sehr selten entschloß man sich zur intralumbalen Applikation der Medikamente. Die Dosierung lag kaum höher als die im vorherigen Abschnitt. Ein Beispiel soll das Gesagte unterstreichen.

Der 10 Monate alte Säugling K.G., (Krankenblatt Nr. 4702/24/7408) kommt mit fixierter Kopfhaltung, Strabismus konvergens und deutlicher Nackensteife zur Aufnahme.

Die erste Lumbalpunktion ergibt einen eitrigen Liquor mit 23 mg % Zucker und den kulturellen Nachweis von Meningokokken.

Es wird eine Dauertropfinfusion für 2 Tage angelegt, in der täglich 0,6 Mill. E. Penicillin und 0,5 g Dihydro-Streptomycin (= 1 Amp. Supracillin) verabreicht werden. Nach Abnahme der Infusion bekommt das Kind vom 3. bis zum 10. Behandlungstag täglich 1 Ampulle Supracillin sowie 300 mg Achromycin. Zur symptomatischen Therapie kommt noch eine Medikation mit Sympathol, Cibalgin, Pyramidon und Vitamin B hinzu.

Die letzte Lumbalpunktion am 14. Tag ergibt mit 38/3 Zellen und 45 mg % Zucker bei 24 mg % Gesamteiweiß nahezu normale Werte.

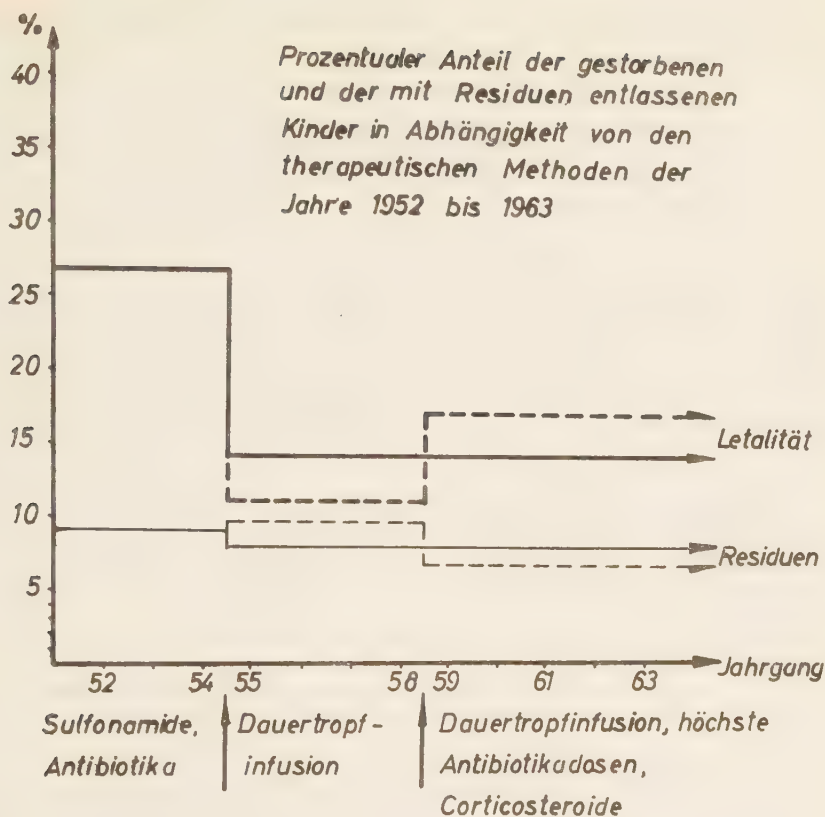
Nach 26 Tagen kann das Kind in sehr gutem Allgemeinzustand entlassen werden.

Vom Jahr 1958 an wurden durch die Dauertropfinfusionen höchste Dosen von Antibiotica gegeben. Eine intralumbale Applikation wurde nicht mehr durchgeführt. Besonders hoch dosiert wurden die Antibiotica bei Pneumokokken-Meningitiden. Außerdem ging man dazu über, Cortison-Derivate hinzuzugeben.

So erhält das Kind K.M., (Krankheitsblatt Nr. 1669/02), das im Alter von 5 Monaten mit einer Pneumokokken-Meningitis eingewiesen wird, 10 Tage lang je 10 Mill. E. Penicillin und 16 Tage lang 1,8 Mill. E., 3 Tage lang je 300 mg Chloromycetin und anschließend 8 Tage lang 2 g Durenat und über 12 Tage je 1,0 Supronal. Die Cortisonderivate (z.B. Hostacortin) werden 6 Tage lang von 40 auf 5 mg fallend gegeben.

Unter dieser Therapie bessern sich die Liquorbefunde rasch.

Der Erfolg dieser Behandlungsart läßt sich natürlich am besten am Prozentsatz der geheilt entlassenen Kinder bzw. der letal endenden Fälle demonstrieren. Die Zahl der Kinder, die mit Residuen irgendwelcher Art entlassen wurden, wird durch die neuere Therapieart nicht wesentlich geändert. Eine ausführliche katamnästische Untersuchung könnte aber vielleicht noch Wichtiges beitragen.



— Gesamtletalität

--- Letalität, differenziert für die Jahre von
1954 bis 1958 und von 1959 bis 1963

— Anteil der mit Residuen entlassenen Kinder

--- Anteil der mit Residuen entlassenen Kinder,
differenziert für die Jahre von
1954 bis 1958 und von 1959 bis 1963

ABBILDUNG 7

Ganz allgemein lassen sich für die Therapie der bakteriellen Meningitis folgende wichtige Punkte herausstellen:

1. frühzeitige Diagnosestellung und Therapiebeginn,
2. testgerechte und ausreichende Anwendung von Antibiotika, bei selteneren Erregerarten besonders wichtig,
3. zusätzliche Corticosteroid-Therapie und
4. Allgemeintherapie

Zu 1.

Es soll -besonders bei bedrohlichen Fällen- eine alsbaldige Therapie angestrebt werden. Nur im Notfall sollte die bakteriologische Diagnose nicht abgewartet werden. In solch einem Fall empfiehlt sich wegen seines breiten Wirkungsspektrums als Mittel der Wahl Chloramphenicol, das beibehalten werden soll, bis das Ergebnis der Testung vorliegt ("Starter-Therapie"), und das zudem nach KIENITZ die schnellste ausreichende Liquorkonzentration erreicht. Die kulturelle bakteriologische Diagnostik kann frühestens nach 12 Stunden beendet sein. Steht ein leistungsfähiges bakteriologisches Labor zur Verfügung, so kann oft schon durch die Bakterioskopie weitgehende Klarheit über die Natur der Erreger gewonnen werden. Nach der Gramfärbung lassen sich 4 Typen abgrenzen,

a - gram-negative Kokken

Das sind in der Regel Meningokokken, die allerdings oft nur sehr vereinzelt im Ausstrich zu finden sind.

b - gram-positive Kokken

In dieser Gruppe überwiegen die Pneumokokken, die jedoch meistens ohne die typische Kapsel auftreten und nicht immer lanzettförmig sind. Streptokokken sind an der Lagerung in längeren oder kürzeren Ketten erkenntlich. Staphylokokken liegen typischerweise in Haufen- oder Traubenform. Allerdings findet man auch einzeln liegende oder phagozytierte Staphylokokken.

c - gram-negative Stäbchen

Die Differenzierung in dieser Gruppe gelingt kaum ohne Kultur. Wenn es sich bei dem Patienten um einen Säugling handelt und der Ausstrich übersät ist von Erregern, wird man eine Coli-Meningitis annehmen müssen. Bei älteren Kindern denkt man häufiger an Influenza-Erreger. Eine weitere bakterioskopische Diagnostik ist nicht möglich.

d - gram-positive Stäbchen

Hier kommen eigentlich nur Listerien in Frage. Extrem selten -in unserem Krankengut nie- werden Heubazillen, Coryne-

bakterien oder anaerobe Sporenbildner erst durch die Kultur diagnostiziert.

Zu 2.

Bei der Forderung, immer ausreichend hoch zu dosieren, wird nicht an ein starres Schema gedacht -KIENITZ gibt (initial) etwa 1/2 Mill. E. Penicillin pro kg Körpergewicht bei Meningokokken-Meningitiden und die doppelte Menge bei Pneumokokken-Meningitiden an- vielmehr wird die Dosierung dem individuell recht unterschiedlichen Zustand der Kinder angepaßt. Durch die Verabreichung der Medikamente in Dauertropf-Infusionen kann rasch durch Zugabe weiterer Antibiotica die Zufuhr gesteigert oder durch Verminderung der Tropfgeschwindigkeit verringert werden.

Die Dauertropf-Infusion bleibt gewöhnlich 2 bis 5 Tage liegen, wobei täglich z.B. zwischen 1 und 5 Mill. E. Penicillin, Sulfonamide (z.B. 3,0 Solu-Supronal) sowie Cortison-Präparate (z.B. 50 mg Delta-Cortril) zugeführt werden.

Unter dieser Medikation werden gewöhnlich bei der 2. Lumbalpunktion am 4. bis 6. Tag die Zellen zählbar, der Zuckergehalt im Liquor steigt an, die Eiweißwerte sinken zur Norm ab, und die NONNE' und PANDY'-Reaktionen werden negativ.

Zur Abklärung der Frage, ob man mit einem Antibiotikum oder mit einem Sulfonamid bei der Therapie auskommen kann oder ob eine Kombination mehrerer Mittel zweckmäßiger ist, unternahmen HAGGERTY u.a. interessante Versuche. Sie bildeten 2 Therapie-Gruppen und therapierten Influenza-Meningitiden einerseits nur mit Chloramphenicol (100 mg/kg/d) und andererseits mit Chloramphenicol, Streptomycin und Sulfonamiden (jeweils 100 mg/kg/d). Ebenso verfahren sie bei Meningokokken-Meningitiden: Es wurden einmal nur Sulfonamide (100-200 mg/kg/d) und zum anderen Sulfonamide und alle 2 bis 3 Stunden 1/2 bis 1 Mill. E.) Penicillin verabreicht. Bei Pneumokokken-Meningitiden wurden alternierend Penicillin bzw. Penicillin und Sulfonamide und bei Meningitiden mit unbekannten Erregern Chloramphenicol bzw. Chloramphenicol und Penicillin in entsprechenden Dosen gegeben. Der Liquor wurde jeweils 12, 24 und 48 Stunden nach Therapiebeginn kontrolliert. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg gefunden. Die Autoren halten also bei Erregernachweis ein testgerechtes Antibiotikum allein für ausreichend, wobei das Chloramphenicol besonders günstig beurteilt wird, da es gegen Meningokokken, Influenza-Bakterien, Pneumokokken, sowie einen großen Teil der "seltenen Erreger" wirksam ist. Allgemein werden bei Meningokokken Sulfonamide und Penicillin empfohlen, bei Influenza-Bakterien Chloramphenicol, bei Pneumokokken Penicillin

und schließlich, wie oben angegeben, bei Meningitiden ohne Erregernachweis Chloramphenicol.

Zu 3.

In einer ausführlichen Studie untersuchten RIZZO und ZANETTI die Liquorbefunde bei Meningokokken-Meningitiden mit und ohne Cortison-Therapie und kommen zu sehr eindrucksvollen Ergebnissen. Die mit Cortison (bis zu 6 mg/d) behandelten Kinder entfieberten rascher und wiesen einen deutlich besseren Allgemeinzustand auf als die nur antibiotisch behandelte Kontrollgruppe. Diese Behandlung scheint eine günstige Wirkung auf die manifeste oder latente Nebennierenrinden-Insuffizienz zu haben. Zellzahl und Eiweiß im Liquor wurden als Ausdruck des entzündlichen Vorgangs an den Meningen weniger beeinflusst.

BRANCACCIO dagegen fand neben der verkürzten Krankheitsdauer und der rascheren Entfieberung auch eine raschere Besserung der Liquorbefunde.

Unsere im letzten Untersuchungszeitraum (Jan. bis März 1963) grundsätzlich mit Hostacortin behandelten Kinder wiesen ebenfalls einen besonders kurzen Krankheitsverlauf (in der Regel 20 bis 30 Tage) und rasche Entfieberung (meist am 2. - 4. Tag) auf.

VI.

VERLAUFSBESONDERHEITEN BEI DEN EINZELNEN
ERREGERARTEN

a Meningokokken

Im Untersuchungszeitraum wurden 134 Kinder mit nachgewiesener Meningokokkenmeningitis behandelt. Es wurden

geheilt	119 Fälle	89 %
mit Residuen entlassen	5 Fälle	4 %
es verstarben	10 Fälle	7 %

Bei der Meningokokkenmeningitis liegt also die Zahl der Fälle mit Residuen und auch die Zahl der letal ausgehenden Fälle beträchtlich unterhalb des Gesamtdurchschnitts.

Die Kinder, die verstarben, kamen innerhalb der ersten drei Tage ad exitum. Im allgemeinen betrug die durchschnittliche klinische Behandlungsdauer 40 Tage.

Bei der Therapie kommt fast ausschließlich Penicillin zur Anwendung. Meist wird es mit einem Sulfonamid kombiniert und durch die in den letzten Jahren neu hinzugekommene Cortison-Therapie ergänzt. Über dieses Therapieschema sind sich die Autoren im wesentlichen einig. TING gibt bei Meningokokken-Meningitiden ausschließlich Sulfonamide kurzfristig und in hohen Dosen.

GRZYBOWSKA und BRANCACCIO applizierten Hydrocortison intralumbal. SCHÖNENBERG behandelt die Meningokokken-Meningitis mit Olean-domycin, wobei er vor allem hier im Gegensatz zur Pneumokokken-Meningitis sehr gute Erfolge zu verzeichnen hat. HEIM findet schnellste Liquorsanierung bei ausschließlicher Tetracyclin-Therapie.

b Pneumokokken

Im Untersuchungszeitraum von 1952 bis 1963 wurden 40 Kinder mit kulturell gesicherten Pneumokokken-Meningitiden behandelt. Von diesen Kindern wurden

geheilt entlassen	24 Fälle	60 %
mit Residuen entlassen	9 Fälle	23 %
verstarben	7 Fälle	17 %

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen aller bakteriellen Meningitiden im besprochenen Zeitraum, so zeigt sich, daß hier die Zahl der Kinder mit Restschäden fast dreimal höher ist (der entsprechende Prozent-

satz im Gesamtdurchschnitt beträgt nur 8 %). Die Letalität der Pneumokokken-Meningitiden entspricht dem Durchschnitt (ca. 16 %).

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die Behandlungsdauer meist verlängert ist, was zum Teil dadurch bedingt ist, daß sehr häufig Otitiden als Begleiterscheinungen oder Komplikationen auftreten. Bei der Therapie wurde, wie schon erwähnt, Penicillin in hohen Dosen angewandt, fast immer kombiniert mit Chloromycetin und einem Sulfonamid (meist Solu-Supronal). In den letzten Jahren kam noch die Cortison-Therapie hinzu (Scherisolon, Deltacortril).

In einer eingehenden Studie von CAMPBELL wird über 58 Pneumokokken-Meningitiden aus den Jahren 1945 bis 1960 berichtet, die in 19 Fällen (33 %) letal endeten. Es wird eine initiale intrathekale Applikation von Penicillin befürwortet, kombiniert mit zweistündlichen intramuskulären Injektionen von je 1 bis 2 Mill. E. Penicillin. Besser noch soll die Kombination von Penicillin mit Sulfonamiden und Tetracyclinen sein.

APPELBAUM propagiert eine reine Penicillin-Behandlung von zweistündlich 0,5 bis 1 Mill. E. intramuskulär ohne intrathekale Applikation und fordert eine Fortsetzung der Therapie 5 bis 7 Tage über die klinische Besserung hinaus.

Eine Kombination von Penicillin und Sulfonamiden wird unter anderem auch von SCHÖNENBERG empfohlen, nachdem eine reine Romicil-Behandlung nicht zu befriedigenden therapeutischen Ergebnissen geführt hat.

Weitere eingehende Studien von LEPPER und SPIES weisen auf die Gefahren der Kombinationsbehandlung hin (Penicillin und Streptomycin), wobei eine als Komplikation auftretende Magenblutung prognostisch ungünstig ist. In unserem Krankengut trat eine solche Magenblutung nicht auf. Bei 37 Fällen, die nur mit Penicillin behandelt wurden, traten nach dieser Arbeit nur 2 Todesfälle und 6 Defektheilungen ein, bei 31 Fällen, die mit Penicillin und Streptomycin behandelt wurden, kam es dagegen zu 5 Todesfällen und 6 Defektheilungen. Außerdem wird auf die Wichtigkeit der Allgemeinbehandlung, insbesondere mit Bluttransfusionen, Mitteln zur Schockbekämpfung, parenteraler Ernährung und u.U. der Tracheotomie, hingewiesen.

Mit gutem Erfolg wurden in 18 Fällen (bei 3 letalen Ausgängen) von CANTARUTTI hohe Dosen Chloramphenicol (150 mg/kg/d) angewandt. JANCH hat als strenger Gegner jeder intralumbalen Therapie in 4 Fällen von Pneumokokken-Meningitiden allein Penicillin in hohen Dosen angewandt und gute Erfolge gesehen.

Ebenso heilte SCHEIBNER 4 besonders schwere Fälle von Pneumokokken-Meningitiden durch intralumbale Injektionen von Solu-Decortin.

Bei der Sektion der verstorbenen Kinder findet man je nach dem Zeitpunkt,

an dem im Ablauf der Krankheit der Tod eintrat entweder ein Exsudat aus Fibrin und Eiter, dem akuten Stadium entsprechend, oder ein dreischichtiges Exsudat, in dem zu dem Fibrin und der Leukozytenschicht schon eine Lymphozytenschicht hinzukommt. Dieses Bild entspricht dem mehr subakuten Verlauf der Erkrankung. Außerdem findet sich in den ersten Tagen ein sulziges Oedem, dem sich später ein dicker, grüner, zähflüssiger Eiter auflagert. Die Eiterschicht umgibt zunächst haubenförmig die Konvexität des Gehirns, später liegt der Eiter mehr basal, u.U. sind sogar die Cisternen mit Eiter angefüllt. Histologisch finden sich als Ausdruck einer eitrigen Endarteriitis häufig perivasale Leukozyteninfiltrate.

Interessant ist übrigens, daß unter unseren 40 mit Pneumokokken-Meningitiden erkrankten Kindern 29, das sind 74 %, Knaben waren.

c Influenza-Bakterien

Die Influenza-Meningitiden stehen mit 28 Fällen (9,3 % der Gesamtzahl) an dritter Stelle in ihrer Häufigkeit unter dem Gesamtkrankengut.

Nach der Behandlung konnten 21 Kinder als geheilt in gutem Allgemeinzustand entlassen werden, ein 7 Monate altes Mädchen wurde in ein Kinderheim entlassen, da es noch nicht sitzen konnte und eine Facialisparesis (Restschaden?) aufwies.

6 Kinder erlagen der Krankheit, 5 davon in den ersten drei Jahren des Untersuchungszeitraumes. Überhaupt überlebte in den ersten drei Jahren 1952-54 nur 1 Kind eine Influenza-Meningitis. Die Gesamtmortalität konnte also in den Jahren danach dank der intensiveren Therapie erheblich gesenkt werden. So wurden z.B. in den ersten Jahren 30.000 E. Penicillin intralumbal und 400.000 bis 600.000 E/d intramuskulär verabreicht. Demgegenüber bekamen die Kinder in den letzten Jahren zunächst 3 Tage lang 5-10 Mill. E. Penicillin, anschließend über 3 Wochen 1 g Paraxin täglich. Zusätzlich wurde über dieselbe Zeit Solu-Supronal und Hostacortin gegeben.

In einer bemerkenswerten Analyse von 120 Fällen von Influenza-Meningitiden der Jahre 1952 bis 1956 in Shanghai stellten OUYANG u.a. einen besonders hohen Anteil (89 %) der Erkrankungen im 1. Lebensjahr fest. Die Symptomatik mit Fieber, Nackensteifigkeit, Fontanellenspannung, Krämpfen, Erbrechen, und Pyramiden-Zeichen entsprechen unseren Befunden. Die Erkrankung endete in 30,4 % der Fälle letal, bei unserem Krankengut im entsprechenden Zeitraum von 1952 bis 1956 in 38,4 % der Fälle. Als bestes therapeutisches Verfahren bewährte sich den Autoren die Gabe von Chloramphenicol (100 mg/kg/d) neben Schocktherapie und Elektrolytkontrolle. Daß von den 36 verstorbenen Fällen 18 vor Beginn der Behandlung ad exitum kamen, unterstreicht den gewöhnlich sehr stürmischen Verlauf dieser Meningitis-Gruppe.

BAKACSI hat mit 82 % als geheilt entlassenen Patienten nach Influenza-Meningitiden eine ausgesprochen hohe Erfolgsrate.

Die Therapievorschläge der letztgenannten Arbeiten stimmen alle über-
ein in ihrer geforderten hohen Chloramphenicol- oder Streptomycin-
Dosierung. So verabreicht APPELBAUM 100 bis 200 mg/kg/d Chlor-
amphenicol oder 0,5 g bis 1,0 g Streptomycin; GEEFHUYSEN gibt außer
Streptomycin auch Sulfonamide; SHAW berichtet über gute Erfolge mit
Streptomycin allein; RANGEL verordnet Chloramphenicol (250 mg/d)
zur rectalen, oralen oder auch intramuskulären Applikation.

SMITH und LANDING befassen sich mit der Entstehung des Gehirnscha-
dens nach Influenza-Meningitiden. Nach ihren Angaben ist diese in den
USA jetzt häufigste Meningitis in ihrer Letalität von 90 % auf 10 % bis
15 % gesunken. Histopathologisch finden sich häufig arterio-venöse Ge-
fschden (vgl. auch WEPLER und SCHLEUSSING) mit fibrösen Ver-
wachungen zwischen Dura und Arachnoidea. Ebenso oft kommen sub-
durale Empyeme, Hydro- und Pyocephali, sowie Rindenatrophien mit
Nekrosen oder kleinsten Abszessen vor.

d Colibakterien

Mit 13 Fällen, das sind etwa 4 % unserer Fälle, ist der Anteil der Coli-
Bakterien im Spektrum der Meningitis-Erreger nicht allzu groß. Die
Colimeningitis ist aber bei einer aus unserem Krankengut errechneten
Letalitätsrate von 85 % prognostisch außerordentlich ungünstig. Erst
1961 berlebte zum ersten Mal eines unserer erkrankten Kinder diese
schwere Meningitis.

Die eine Coli-Meningitis komplizierenden oder sie erst verursachenden
Erkrankungen wurden oben bereits erwähnt, ebenso das typische Er-
krankungsalter der Kinder. (s. auch LAURELL).

Bei der Behandlung von Coli-Meningitiden ist Colistin das Mittel der
Wahl. Colimycin wurde 1946 in Japan durch KOYAMA aus *Aerobacillus*
colistinus F (FUKUSHIMA) K (KATEMAHI) isoliert und ist gegen gram-
negative Keime besonders wirksam. Ein mit allen verfügbaren Antibiotica
behandelter Säugling wurde schließlich 19 Tage lang mit täglich 0,3 Mill.
E Colimycin therapiert und konnte "gebessert" (Hydrocephalus als Rest-
schaden - Zeitverlust durch die zunächst nicht ansprechende Therapie)
entlassen werden. MERGER und HAQUIN haben 1958 bei 2 Kindern mit
zusätzlicher intralumbaler Hydrocortison-Applikation (5 bzw. 3 Injek-
tionen zu je 5 mg) eine dramatische Besserung erzielt, so daß beide
Kinder geheilt entlassen werden konnten.

An einem der letzten Fälle von Coli-Meningitis aus unserem Krankengut
läßt sich unser Therapieschema am besten erläutern. (D., B. Kranken-
blatt Nr. 3137/0/1).

Es wurden verabreicht:

7 Tage lang je 1,2 Mill. E. Colistin, außerdem

7 Tage lang je 650 mg. Chloramphenicol.

In der gleichen Zeit wurde Prednison, von 50 mg auf 5 mg abfallend verabreicht.

Als Sulfonamid bekam das Kind täglich eine Tablette Sulfono.

Anschließend wurde für die beiden folgenden Wochen die Chloramphenicol-Dosis auf 350 mg/d reduziert.

In den ersten Tagen seines Krankenhausaufenthaltes war das 6 Tage alte Kind nahezu moribund. Wegen der hochgradigen postinfektiösen Anämie (Hb um 8 g%) wurde eine Transfusion von 50 ccm gruppengleichen Blutes vorgenommen. Am 6. Tag nach der Krankenhausaufnahme sank die Temperatur ab, und das Allgemeinbefinden besserte sich rasch. Erst bei der 7. Lumbalpunktion in der 10. Woche hatten sich die Liquorbefunde normalisiert. Nach 85 Tagen konnte das Kind ohne Anzeichen auf bestehende Residuen nach Hause entlassen werden.

e Streptokokken

Bis 1956 finden sich nach Angaben von MANNWEILER in der Literatur nur 20 Fälle von Streptokokken-Meningitiden.

Im Untersuchungszeitraum, also von 1952 bis 1963 wurden bei uns 10 gesicherte Fälle diagnostiziert, das sind 4,4 % der Gesamtzahl aller unserer bakteriellen Meningitiden.

2 Kinder wurden nach der Behandlung als geheilt entlassen, 2 behielten Restschäden (Hydrocephalus internus occlusus und subdurales Hygrom mit Hemiparese und Entwicklungsrückstand); 6 Kinder kamen ad exitum.

Die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer der 4 überlebenden Kinder betrug etwa 3 Monate (durchschnittliche Behandlungsdauer aller Meningitiden etwa 1 Monat).

Bei der bakteriologischen Diagnostik fiel eine relativ häufige Kombination mit anderen Erregern auf und zwar mit Pneumokokken, Bakt. pyocyaneum und mit Influenza-Bakterien. Die Symptome vor und bei der Aufnahme entsprachen den üblichen Befunden bei Meningitiden. 3 Kinder hatten zusätzlich noch andere Erkrankungen; bei einem Kind bestand ein Mongolismus mit kongenitalem Vitium cordis und einer Pneumonie, ein zweites hatte eine Meningomyelocele mit Klumpfußbildung und ein drittes eine FALLOT' Tetralogie. In keinem Fall ließ sich, wie MANNWEILER angibt, eine pyogene Infektion als Ausgangsinfektion nachweisen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer und -dosis ist aus der nachstehenden Aufstellung ersichtlich:

Es wurden verabreicht:

Penicillin	3 - 11 Tage lang	5 - 10 Mill. E
Supracillin	10 Tage lang	1 Mill. E
Chloromycetin	11 Tage lang	2 g
Streptothénat	11 Tage lang	1 g
Leukomycin	8 Tage lang	1 g
Solu-Supronal	10 Tage lang	6 - 1 g
Hostacortin	16 Tage lang	40 - 10 mg

Im Gegensatz zu den Angaben von MANNWEILER wurde bei uns nicht intralumbal injiziert.

Die Obduktionsbefunde unterschieden sich in ihrer Ausprägung etwas von denen bei Meningokokken-Meningitiden. Es fanden sich Haubmeningitiden mit dicken Eiterbelägen, ausgeprägte Hirnoedeme, häufig Nebennierenrindenapoplexien mit toxischer Leberverfettung und massiver Milzschwellung.

VII.

SUBDURALE ERGÜSSE ALS BESONDERE KOMPLIKATION
IM VERLAUF DER ERKRANKUNG

Das ätiologisch nicht einheitliche Krankheitsbild der "Pachymeningosis haemorrhagica interna", heute besser als "subduraler Erguß" bezeichnet, kann nach der Art des Ergusses bzw. nach der Dauer in 4 Gruppen eingeteilt werden:

1. der frische haemorrhagische gleichmäßig blutig gefärbte Erguß (bei Einstichblutung finden sich Blutschwaden im Liquor),
2. der xanthochrome Erguß mit zum Teil abgebauten Blutfarbstoffen,
3. der wasserklare vermehrt eiweißhaltige Erguß bei weitestgehendem Farbstoffabbau, das Hygrom,
4. der monatealte, nur aus Wasser bestehende Erguß, das Hydrom.

Ätiologisch lassen sich 3 Gruppen unterscheiden:

1. die traumatisch entstandenen Ergüsse, besonders durch den Geburtsvorgang, durch Kunsthilfen bei der Geburt, durch spätere Traumen (Fall),
2. das sog. "idiopatische Auftreten", wobei keine faßbaren Gründe gefunden werden. Es werden Vitaminmangel und Störungen in der Endstrombahn angenommen (BANNWARTH),
3. subdurale Ergüsse, die als Komplikation einer entzündlichen Meningitis auftreten.

PREDESCU teilte Versuche mit radioaktivem Phosphor mit, wobei nach entzündlicher Reizung von Pia und Dura besonders in der Umgebung der Arachnoidalzotten erhöhte Durchlässigkeit besteht und eine Durchwanderung von Blut in den Subarachnoidalraum möglich wird. Im besprochenen Krankengut fanden sich 7 Kinder, die in diese Gruppe eingeordnet werden müßten. In je 3 Fällen wurden Meningokokken und Influenza-Bakterien, in einem Fall Pneumokokken gefunden. Bei insgesamt 28 Kindern, die an einer Influenzameningitis erkrankten, ist der Anteil mit 3 Kindern auffällig groß. (PREDESCU, GARDBORG)

Die relative Häufigkeit dieser Komplikationen heute -früher wurde nur extrem selten eine Pachymeningosis haemorrhagica interna diagnostiziert- erklärt sich aus der heutigen größeren Überlebenschance der Kinder.

Symptomatik: Wenn nach normaler Besserung des Allgemeinzustandes nach einer bakteriellen Meningitis plötzlich Krämpfe auftreten, die Zellzahl im Liquor wieder ansteigt und erneut Fieber auftritt, ist das Vorliegen eines subduralen Ergusses als Komplikation zu befürchten. Ebenso weisen Schreckhaftigkeit, Hervortreten der Fontanelle, Nahrungsverweigerung und schließlich Atem- und Kreislaufstörungen auf eine solche Komplikation hin.

Die Diagnose wird gesichert durch die Fontanellenpunktion. (INGRAHAM, ORMISTA). Lumbalpunktionen führen nicht zur Sicherung der Diagnose, da der Arachnoidalraum nicht betroffen ist. In seltenen Fällen kommt es zu Einrissen in der Arachnoida, sodaß haemorrhagischer bzw. xanthochromer Liquor gefunden wird (SCHWEIER).

Im Lumballiquor finden sich als Ausdruck einer Reizung durch den Erguß etwa 20 - 30/3 Zellen, die Eiweißbefunde und Kolloidkurven sind häufig leicht, jedoch uncharakteristisch verändert.

Weitere diagnostische Möglichkeiten stehen durch die Augenspiegeluntersuchung zur Verfügung. In bis zu 25 % der Fälle finden sich Netzhautblutungen. Im Blutbild besteht auffällig oft eine Anaemie.

Abgesehen von Krämpfen fehlen in der Regel neurologische Symptome. Eine Ausnahme bilden Störungen der Augenmuskulatur.

Eine aufwendige, meist jedoch beweisende Untersuchungsmethode steht größeren Kliniken in der Carotisangiographie zur Verfügung. Bei Vorliegen eines Ergusses sind die Randvenen von der Calotte abgedrängt. Einfacher und zum gleichen Ergebnis führend ist die subdurale Luftfüllung, die bei der Fontanellenpunktion vorgenommen wird. Von Bedeutung für den Nachweis eines subduralen Ergusses ist schließlich noch die leicht durchzuführende Transillumination (MATTHES).

Die Therapie des subduralen Ergusses besteht in der Punktion, wobei keine allzu starke Druckentlastung eintreten sollte. Die Technik ist die von INGRAHAM und ORMISTA angegebene. Wenn bis 30 ccm Ergußflüssigkeit abgelassen werden, kommt es schon in 50 % der Fälle zur Ausheilung. Die Punktionen können täglich durchgeführt werden. Kommt es im Laufe von 6 - 8 Wochen nicht zur Zurückbildung des Ergusses, sollte eine chirurgische Revision vorgenommen werden. Außer der Lokalbehandlung wird durch Transfusionen die Anaemie behoben und eine meist vorliegende Blutungsbereitschaft herabgesetzt.

VIII.

DAUER DER ERKRANKUNG

Über die Länge des Verlaufes bakterieller Meningitiden lassen sich von vornherein keine festen Aussagen machen. Immerhin lassen sich rückblickend und unter Berücksichtigung unserer 300 Patienten gewisse Anhaltspunkte ermitteln, die zumindest rechnerisch folgende Feststellungen erlauben.

1. Die Mehrzahl der Meningokokken-Meningitiden wird etwa 4 Wochen lang stationär behandelt. Die kürzeste Behandlungsdauer überhaupt betrug bei einer Meningokokken-Meningitis 15 Tage. Nur 9 Kinder blieben länger als 3 Monate in der Krankenhausbehandlung.
2. Die kürzeste erfolgreiche Behandlungszeit bei einer Influenza-Meningitis betrug 19 Tage, die längste 8 Monate. Ein charakteristischer Wert ließ sich nicht feststellen.
3. Auch Pneumokokken-Meningitiden weisen keine zeitlich festlegbare Verlaufsdauer auf. Hier betrug der kürzeste Krankenhausaufenthalt 1 Monat. Bei 7 Kindern mußte er länger als 3 Monate ausgedehnt werden.
4. Sehr lange Verläufe werden bei Coli-Meningitiden beobachtet, wobei der Krankenhausaufenthalt immer länger als 2 Monate dauerte.
5. Auch die Streptokokken-Meningitiden zeigen einen langen Verlauf von durchschnittlich 3 Monaten Dauer bis zur Entlassungsfähigkeit aus dem Krankenhaus.

Diese an einem großen Krankengut errechneten Werte für einen in Bezug auf die Dauer "typischen Erkrankungsverlauf" sind direkt abhängig von der Art der Erreger und vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Beizeitigem Einsetzen der Behandlung spricht MOZZICONACCI geradezu von einer "veränderten Krankheit".

In der Heftigkeit des Verlaufs der Erkrankung kann man verschiedene Stadien herausstellen, deren Spektrum von den prompt heilbaren abortiven Fällen über die Verlaufsformen, die durch Zwischenfälle und Komplikationen atypisch und verlängert sind, bis zu den rasch tödlich endenden Fällen reicht. In diese letzte Gruppe würde der überwiegende Teil unserer Fälle mit letalem Ausgang einzuordnen sein.

IX.

BEHANDLUNGSERGEBNISSE UND PROGNOSE

Bei der Durchsicht der Krankenblätter wurde besonders darauf geachtet, ob die Prognose bei Kindern, die im Verlauf der Erkrankung Lähmungen, Krämpfe oder Bewußtlosigkeit aufwiesen, ungünstiger ist als bei Kindern ohne eines dieser drei Symptome. Dabei ergab sich, daß fast jedes zweite Kind, bei dem dann eine Pneumokokken- oder Influenza-Bakterien-Infektion der Meningen diagnostiziert wurde, mindestens eines dieser drei Symptome aufwies. Am häufigsten wurden Krämpfe registriert. Insgesamt zeigten 114 der 300 Kinder eins oder mehrere dieser drei Symptome bzw. Komplikationen. In der nachfolgenden Tabelle sollen diese Angaben übersichtlicher und für die einzelnen Erregerarten spezifiziert dargestellt werden, wobei Lähmungen, Bewußtlosigkeit oder Krämpfe vereinfachend als "Komplikationen" bezeichnet werden.

Meningokokken - 49 Fälle mit Komplikationen

von 20 krampfenden Kindern	18 geheilt	
	1 mit Residuen	
	1 gestorben	
von 13 Kindern mit Lähmungen	11 geheilt	
	1 mit Residuen	
	1 gestorben	
von 16 bewußtlosen Kindern	13 geheilt	
	1 mit Residuen	
	2 gestorben	
das sind insgesamt	42 geheilt	86 %
	3 mit Residuen	6 %
	4 gestorben	8 %

Pneumokokken - 18 Fälle mit Komplikationen

von 9 krampfenden Kindern	2 geheilt	
	2 mit Residuen	
	5 gestorben	
von 4 Kindern mit Lähmungen	2 geheilt	
	0 mit Residuen	
	2 gestorben	
von 5 bewußtlosen Kindern	1 geheilt	
	1 mit Residuen	
	3 gestorben	

das sind insgesamt	5 geheilt	28 %
	3 mit Residuen	17 %
	10 gestorben	55 %

Influenza-Bakterien - 13 Fälle mit Komplikationen

von 7 krampfenden Kindern	4 geheilt	
	0 mit Residuen	
	3 gestorben	
von 3 Kindern mit Lähmungen	2 geheilt	
	0 mit Residuen	
	1 gestorben	
von 3 bewußtlosen Kindern	1 geheilt	
	1 mit Residuen	
	1 gestorben	
das sind insgesamt	7 geheilt	54 %
	1 mit Residuen	8 %
	5 gestorben	38 %

seltene Erreger und Coli-Bakterien - 13 Fälle mit Komplikationen

von 8 krampfenden Kindern	2 geheilt	
	2 mit Residuen	
	4 gestorben	
von 2 Kindern mit Lähmungen	1 geheilt	
	0 mit Residuen	
	1 gestorben	
von 3 bewußtlosen Kindern	2 geheilt	
	0 mit Residuen	
	1 gestorben	
das sind insgesamt	5 geheilt	38 %
	2 mit Residuen	15 %
	6 gestorben	47 %

ohne Nachweis - 21 Fälle mit Komplikationen

von 13 krampfenden Kindern	8 geheilt	
	2 mit Residuen	
	3 gestorben	
von 2 Kindern mit Lähmungen	2 geheilt	
	0 mit Residuen	
	0 gestorben	
von 6 bewußtlosen Kindern	2 geheilt	
	0 mit Residuen	
	4 gestorben	

das sind insgesamt	12 geheilt	57 %
	2 mit Residuen	10 %
	7 gestorben	33 %

Rechnerisch läßt sich also aus dieser Tabelle für die Prognose ablesen, daß von 10 Kindern mit dieser schweren Symptomatik 3 der Krankheit erliegen werden und eines Residuen behält, während von 10 Kindern ohne diese bedrohlichen Zeichen 8 mit großer Wahrscheinlichkeit die Erkrankung ohne Residuen überleben,

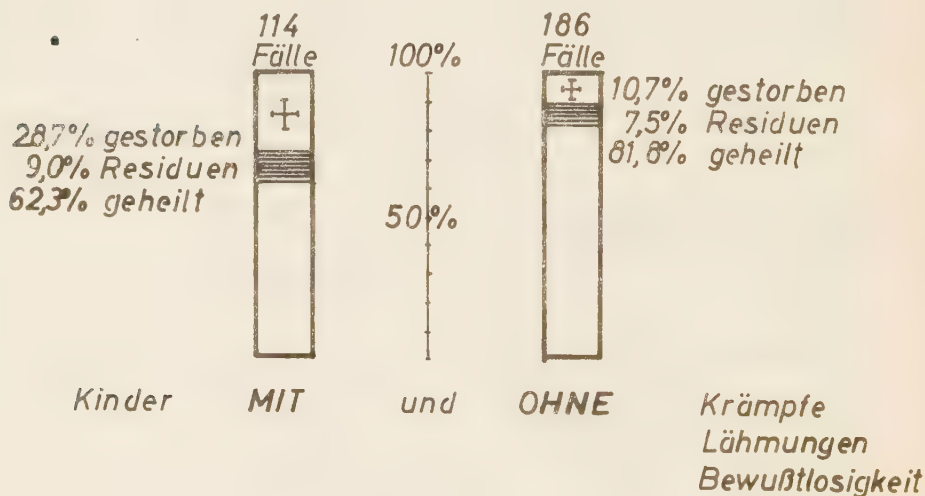


ABBILDUNG 8

Daß diese errechneten Werte für jeden einzelnen Fall natürlich nicht als prognostische Grundlagen dienen können, beweisen 2 Fälle aus den Jahren 1954 und 1957, bei denen die Kinder Lähmungen aufwiesen, gekrampft hatten und bewußtlos waren, jedoch beide dieses schwere Krankheitsbild überstanden und geheilt entlassen werden konnten.

Es werden in letzter Zeit eine Reihe von diagnostisch-prognostischen Untersuchungen angegeben, die die Möglichkeit schaffen sollen, den weiteren Verlauf der Erkrankung möglichst genau zu beurteilen. So untersuchten URRIZOLA u. a. routinemäßig nach der Sanierung des Liquors alle Kinder mit Hilfe der Pneumencephalographie am 13. und 57. Tag nach der Aufnahme. Es fanden sich symmetrisch und asymmetrisch erweiterte Ventrikelräume mit und ohne diffuser oder herdförmiger Rindenatrophie. Die neurologischen Störungen unterteiltendie Verfasser in motorische Ausfälle (Hemiplegie, Monoplegie, Spastik) und herdförmige oder allgemeine Krampfanfälle. In der Regel entsprechen die Röntgenbefunde nicht den klinischen Symptomen. Alle Veränderungen wurden erklärt durch eine Liquorüberproduktion, eine Abflußblockade, Resorptionsstörungen, venöse Stauungen oder diffuse Hirnarteriolitis.

KÜLZ untersuchte 144 Kinder, die in den Jahren 1955 bis 1959 an einer bakteriellen oder serösen Meningitis erkrankt waren anhand des sog. "postmeningitischen Carporadiogrammes". In 28 % der Fälle stellte er Ossifikationsstörungen fest! Am häufigsten fand er isolierte Seitendifferenzen, seitengleiche Wachstumsverzögerungen und kombinierte Störungen. In der Gruppe der Kinder ohne Ossifikationsstörungen vermißte er auch anderweitige schwere Defektheilungen.

Weitere Untersuchungen über die Prognose der eitrigen Meningitis im Kindesalter liegen von den Autoren CAVELLAT, DELAROCHE und HEILMANN, von PEERSON, BURDIN und COLL, sowie von PYTEL vor.

Die Angaben über Defektheilungen und letal endende Fälle schwanken zwischen 50 und 18 %. Die Zahl der Hydrocephali, der Taubheit, der Extremitätenparalysen und grober Intelligenzstörungen ist mit Beginn der Chemotherapie geringer geworden. Häufiger -jedenfalls im Gegensatz zu früher- scheinen die schwieriger faßbaren Symptome wie Schwindel, Muskelschmerzen, rasche Erregbarkeit, Überempfindlichkeit, aber auch Kopfschmerzen und Anfälle von Herzklopfen geworden zu sein.

Wiederholt wurde vor einer allzu optimistischen Prognosestellung gewarnt. So untersuchte z. B. PYTEL 200 Kinder, die nach einer eitrigen Meningitis als geheilt entlassen wurden, nach und nach fand 80 z. T. schwer psychisch und somatisch geschädigte Kinder, ein erschreckend hoher Prozentsatz.

Dank der in den letzten Jahren gut ausgebauten Therapie der bakteriellen Meningitiden hat sich aber die Prognose im allgemeinen sehr verbessert für jeden einzelnen Fall wird man sie jedoch mit größter Vorsicht stellen müssen und dem Optimismus über Therapieerfolge nicht ohne Einschränkungen folgen können.

X.

ZUSAMMENFASSUNG

- I. Die Auswertung der 300 Krankengeschichten von Kindern mit bakteriellen Meningitiden aus den letzten 12 Jahren ergibt hinsichtlich der Verteilung der Erregerarten auf die einzelnen Jahre eine Konstanz des prozentualen Anteils. Durchschnittlich werden in 45 % Meningokokken, in 13 % Pneumokokken und in 9 % der Fälle Influenzabakterien gefunden. Eine Verschiebung im Spektrum der Erreger im Vergleich zu früheren Beobachtungszeiträumen läßt sich an unserem Krankengut nicht nachweisen.
- II. Die Hälfte der erkrankten Kinder steht im ersten Lebensjahr. Coli-Meningitiden werden fast ausschließlich in den ersten zwei Lebenswochen diagnostiziert.
- III. Eine signifikante jahreszeitliche Häufung von Erkrankungen an bakteriellen Meningitiden läßt sich nicht feststellen. Es erkrankten mit 62,3 % auffallend mehr Knaben als Mädchen.
- IV. Bei der Symptomatik fehlt fast nie das oft sehr hohe Fieber; in der Reihenfolge der Häufigkeit folgen dann allgemeine meningitische Zeichen, Inappetenz, pulsierende oder vorgewölbte Fontanelle, Erbrechen, Krämpfe und Benommenheit.
- V. Als zur Erkrankung disponierende Faktoren kommen vorwiegend geburts-traumatische Schädigungen in Frage, in seltenen Fällen auch offene Schädelverletzungen.
- VI. Zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung werden durchschnittlich 3 Lumbalpunktionen vorgenommen, deren Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit eingehend besprochen werden.
- VII. Es wird besonders auf den subduralen Erguß als eine der möglichen Komplikationen hingewiesen und der vermutliche Entstehungsmechanismus, die Diagnostik, Symptomatik und Therapie dargelegt.
- VIII. Es folgt eine Schilderung der Therapie, wobei nachgewiesen wird, daß durch Dauertropfinfusionen, hohe Antibiotika- und Corticosteroidgaben die Letalität von 27 % zu Beginn des Untersuchungszeitraumes bis auf 14 % in den letzten Jahren gesenkt werden konnte.
- IX. Bestimmend für die Prognosestellung sind neben der Erregerart auch die rechtzeitige Diagnose, der frühzeitige Therapiebeginn und das Lebensalter der erkrankten Kinder.

- X. Anhand der vorliegenden Untersuchungen kann zusammenfassend gesagt werden, daß die Symptomatik der beginnenden Meningitis dieselbe geblieben ist wie früher; doch hat das therapeutische Eingreifen den Verlauf der behandelten Meningitis entscheidend verändert.

XI.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, H. E. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 34, 3 (1956)
2. APPELBAUM, E. und Ch. ABLER, N. Y. St. J. Med. 58, 204 (1958)
3. APPELBAUM, E. und Ch. ABLER, N. Y. St. J. Med. 58, 363 (1958)
4. APPELBAUM, E. Arch. pediat. New York 78, 335 (1961)
5. ARANGO MORENO, P. Anot. pediat. (Colombo) 3, 343 (1959)
6. BAKACSI, G. und L. SZABO Orv. Hetil. 28, 1005 (1959)
7. BAKACSI, G. und L. SZABO Orv. Hetil. 100, 979 (1959)
8. BAKOWA, S. und B. PIETRZYKOWA Pediat. pol. 34, 493 (1959)
9. BAUMGARTEN, F. und M. SAAR Dt. Z. Nervenhlk. 180, 125 (1960)
10. BEECKMANN, G. Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 40, 479 (1960)
11. BENDOVA, N., KROO, A. H. und E. R. VOJIR G. Mal. infett. 13, 729 (1961)
12. BERNHEIM, M., GERMAIN, D., COURTIEU, A. -L., LOAEC, Y. und J. -L. NIVELON Arch. franc. Pediat. 16, 733 (1959)
13. BERNHEIM, M., GERMAIN, D., COURTIEU, A. -L. und J. -L. NIVELON Biol. neonat. (Basel) 1, 143 (1959)
14. BETKOWSKI, A. und W. KUSNIERCZYK Otolaryng. pol. 14, 141 (1960)
15. BETTINI, F. und S. BERTI Riv. clin. paediat. 66, 65 (1960)
16. BOLLETTI, M. und D. SPARTA Acta paediat. latina 10, 143 (1957)
17. BORGHERESI, S. und C. CALZOLARI Riv. Clin. Pediat. 66, 293 (1960)
18. BRANCACCIO, G., TEDESCHI, G. und MANZILLO Acta med. ital. Mal. infett. 13, 79 (1958)
19. BRANHAM, S. E. Can. J. Microbiol. 2, 175 (1956)
20. BREZOWSKY, H. und W. MENDER Mschr. Kinderheilk. 107, 489 (1959)
21. BREZOWSKY, H., RUPPERT, E. und W. D. KREY Z. Kinderheilk. 82, 472 (1959)
22. BRODY, J., MOORE, H. und E. KING J. Dis. Childr. 96, 1 (1958)

23. BURDIN, J.-C., LAVERGNE, E., SCHMITT, J. und A. PETERS
Presse med. 68, 1291 (1960)
24. BURROWS, B. und W.R. BARCLEY Amer. Rev. Tbc. 78, 760 (1958)
25. BUTTIAUX, R. und J. VANDEPITTE Ann. Inst. Pasteur 98, 398
(1960)
26. CABRERA, H. und G. DAVIS Amer. J. Dis. Childr. 101, 289 (1961)
27. CALVANI, M. Aggiorn. pediat. 12, 427 (1961)
28. CAMPBELL, D.G. und B.A. SCOBIE N.Z. med. J. 60, 564 (1961)
29. CANTARUTTI, F. und F. PANIZON Acta paediat. latina 10, 237
(1957)
30. CAVELLAT, M., DELAROCHE, Y. und E.M. HEILMANN
Münch. Med. Wschr. 101, 1733 (1959)
31. CERONI, T. und T. MALFATTI Clin. pediat. (Bologna) 42, 735
(1960)
32. CHIGIER, E. S. Afr. med. J. 33, 131 (1959)
33. CLAYPOOL, B.W. Proc. Mayo Clin. (Rochester) 35, 609 (1960)
34. CLIFFORD, H.E. und G.T. STEWART Lancet 2, 177 (1961)
35. COLWELL, F.G., SULLIVAN, J., SHUMAN, H.H. und J.R. COHEN
New. Engl. J. Med. 60, 618
36. COSTA, A. und O. ARCAYA Rev. childr. Pediat. 29, 147 (1958)
37. CSAPO, J., MARER, V., BUDAI, J., GLAZ, A. und G. NYERGES
Acta med. Acad. Sci. hung. 15, 79 (1960)
38. DELAROCHE, Y. und E.M. HEILMANN Med. Mschr. 13, 651 (1959)
39. DELTA, B., SCOTT, R. und C. BOOKER Med. Ann. D.C. 30, 329
(1961)
40. DIAZ-RIVERA, R.S., RAMOS-MORALES, F., BENENSON, A.F.,
HALL, H.E. und E.J. MARCHAND A.M.A. Arch. Intern. Med. 103,
886 (1959)
41. DORTMANN, A., FASSKE, H., HOFFMANN, K. und F. KÜSTER
Dt. Med. Wschr. 85, 379 (1960)
42. DUDAREV, K.S. Vestn. Oto-rino-laring. (Moskau) 22, V-68 (1960)
43. DZHERDZHERYAN, S.A. Pediatrij (Moskau) 36, II/51 (1959)
44. EDWARDS, C.E. und R. KRAUS New. Engl. J. Med. 60, 458 (1960)
45. EIGLER, J., WELLMANN, W.E., ROOKE, E.D., KEITH, H. und
H. SVIEN Proc. Mayo Clin. 36, 357 (1961)

46. ELIACHAR, E., BARDIAUX, M. und J.S. FOURNIER Ann. Pediat. 8, 343 (1961)
47. EMANUEL, B., CHING, E., LIEBERMANN, A.D. und M. GOLDIN J. Pediat. (St. Louis) 59, 577 (1961)
48. ESRACHOWITZ, S.R. South Afr. Med. J. 35, 281 (1961)
49. ESRACHOWITZ, S.R. South Afr. Med. J. 35, 101 (1961)
50. FOUTER, D.S. und E.J. YAMPOLSKAYA Z. Nevropat. Psichiat. 59, 777 (1959)
51. GÄRDBORG, O. und K. AAS Nord. Med. 67, 765 (1962)
52. GEEFHUYSEN, I. und E.U. ROSEN S. Afr. Med. J. 34, 986 (1960)
53. GEORGE, R., COCHRAN, C. und W. WHEELER Amer. J. Dis. Child. 101, 289 (1961)
54. GERLINI, F. und G. NATOLI Gazz. int. Med. Chir. 64, 3691 (1959)
55. GORNICKY, B. und K. BOZKOWA Pediatrija (Moskau) 12, 35 (1959)
56. GORNICKY, B. und K. BOZKOWA Pediatrija (Moskau) 15, 135 (1960)
57. GORNICKY, B. und K. BOZKOWA Pediat. Pol. 35, 21 (1960)
58. GRIMSRUD, S. und E. KASS Nord. med. T. 65, 146 (1961)
59. GROOVER, R.V., SUTHERLAND, J.M. und B.H. LANDING New. Engl. J. Med. 264, 1115 (1961)
60. GRZYBOWSKA, J. Pediat. pol. 34, 1311 (1959)
61. HAARANEN, A., MIETTINEN, P. und O. WALZ-HÖCKERT Ann. Paediat. Fenn. 7, 283 (1961)
62. HAGGERTY, R.J. und M. ZIAI New Engl. Med. J. 259, 314 (1958)
63. HAGGERTY, R.J. und M. ZIAI Pediatr. 25, 742 (1960)
64. HARRIS, D. und Th. E. CONE J. Pediat. (St. Louis) 56, 774 (1960)
65. HARTER, D. und R. PETERSDORF Yale J. Biol. Med. 32, 280 (1960)
66. HEILMANN, E.-M. Mü. med. Wschr. 102, 28 (1960)
67. HEIM, L. Wien klin. Wschr. 71, 385 (1959)
68. HERRMANN, W. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 174, 384 (1959)
69. HERTL, M. und K.-H. FINZER Klin. Wschr. 37, 1024 (1959)
70. HOYNE, A., METRICK, S. und T. SAKUMA J. Pediat. 52, 708 (1958)

71. HRAZDIRA, C.L., HRAZDÍROVA-POKORNA, V. und FISCHEROVA
Csl. Neurol. 22, 282 (1959)
72. HÜTHER, W. und M. KIENITZ Münch. Med. Wschr. 103, 1097
(1961)
73. IUEL, J. Ugeskr. Laeg. 123, 1348 (1961)
74. IVAKINA, K.N. Klin. Med. (Moskau) 36, 138 (1958)
75. JANCU, A., NEULANDER, A. und St. JLIESU Pediatrie 13, 29
(1958)
76. JANSSON, E. Ann. med. exp. Fenn. 37, 371 (1959)
77. KALMAR, P. und H. OTT Dt. Med. Wschr. 87, 590 (1962)
78. KECHT, B. Wien. med. Wschr. 110, 518 (1960)
79. KEPLER, M.O. Arch. Ped. (N.Y.) 75, 413 (1958)
80. KIENITZ, M. Hippokrates 19, 62 (1958)
81. KING, J.I. zit. nach Zbl. Kinderhik. Bd. 69 (1960)
82. KNEEBONE, G.M. Med. J. Aust. 48/II, 124 (1961)
83. KOLAROVA, J. und V. SOSNA Plzens. letc. sporn 11, 57 (1960)
84. KRESKY, B., BUCHBINDER, S. und M. GREENBERG Arch.
Pediat. (N.Y.) 79, 63 (1962)
85. KÜLZ, J. Dtsch. Ges.-wes. 15, 62
86. KUSKE, F.A. Ther. Gegw. 100, 285 (1961)
87. LAURELL, G., PEHRSON, M. und P. SOURANDER Nord. Med.
59, 49 (1958)
88. LEPPER, M. und H. SPIES A.M.A. Arch. int. Méd. 10, 253 (1959)
89. LISZKAI, L. Gyermekgyogyaszat 12, 153
90. LORENZ, E. und H. KALOUD Wien. med. Wschr. 108, 8 (1958)
91. LORENZ, K. Kinderärztl. Praxis 26, 6 (1958)
92. LUKASZEWICZ-DANCOWA, D., MACIEREWICZ, M. und
H. WEGIELEK Pediat. pol. 34, 699 (1959)
93. MACCHIA, A., SANTANGELO, G. und G. BARBERI Riv. pediat.
siciliana 12, 247 (1957)
94. MADURO, FOUQUET, J. und L.G. CHEVANCE Ann. Oto-laryng.
(Paris) 78, 292 (1961)
95. MANNWEILER, E. und W. SIEMENS Z. ges. inn. Med. 11, 961
(1956)

96. MARCO, J., CIGES, M. und R. LOPEZ Rev. esp. Oto-neuro-oftal. 18, 341 (1959)
97. MARTONI, L. und C. VANNUCCHI G. Mal. infett. 12, 375 (1960)
98. MATIAR, H. und C. SCHMIDT Dtsch. Z. Nervenheilk. 176, 200 (1957)
99. de MATTEIS, F. Aggiorn. pediatr. (Roma) 9, 213 (1958)
100. MATTHES, A. päd. prax. 2, 143 (1963)
101. McKAY, E. und J. SMITH Arch. Diss. Childr. 33, 358 (1958)
102. MENDEZ-CASHIOU, D. und R. CORDERO Ann. Intern. Med. 54, 503 (1961)
103. MERGER, R. und Ch. HAQUIN Bull. Fed. Gynec. Obstet. franç. 10, 272 (1958)
104. MOKOSCH, L. Mschr. Ohrenheilk. 95, 207 (1961)
105. MONNET, P., MANSKY, L. und H. BOURTOT Pediatrie 12, 668 (1957)
106. MORE, S. und D.H. WHITMORE Brit. Med. J. 5212, 1572 (1960)
107. MOZZICONACCI, P. und F. GIRARD Ann. Pediat. 36, 275 (1960)
108. MOZZICONACCI, P. und F. GIRARD Masson & Cie., Paris (1961)
109. MÜLLER, F. Diss. Med. Fak. München 1954
110. MUIR, C.S. und C.A. RANSOME Med. J. Malaya 14, 125 (1960)
111. NEUMANN, A. Mschr. Kinderhkl. 107, 293 (1959)
112. NICHOLS, W. und P.V. WOOLLEY J. Pediat. 61, 337 (1962)
113. NIZNIKOWSKA-MARKS, M. und A. OKNINSKA Pediat. Pol. 35, 1331 (1960)
114. NOVOTNY, O. Wien. klin. Wschr. 37, 674 (1958)
115. OESCHEY, K.G. Z. Kinderhkl. 82, 483 (1959)
116. OKESCHUKWU, J. West-Afr. Med. J. 7, III-139 (1958)
117. OUGIER, J. Sem. Hop. Paris 35, 3256 (1959)
118. PACHE, H.D. und J. LORENZO Münch. Med. Wschr. 102, 191 (1960)
119. PAGE, R.H., CALDRONEY, G.L. und C.S. STULBERG Amer. J. Dis. Child. 101, 155 (1961)
120. PARRINELLO, G. und G. d'URSO Riv. pediat. sicil. 15, 303 (1960)
121. PAVLINEC, O. Csl. Oto-laryng. 9, 90 (1960)

122. PAVLOVIC, R. und M. KECMANOVIC Srpski Arh. celok. Lek. 89, 383 (1961)
123. PERROUTY, P. und R. VERCEL Presse med. 69, 497 (1961)
124. PETERSDORF, R.G. und Ch. M. LUTTREK J. clin. Invest. 41 311 (1962)
125. PETERSDORF, R.G., SWARNER, D.R. und M. GARCIA J. clin. Invest. 41, 320 (1962)
126. PIERACCINI, P. und E. e SACCHETTI Riv. clin. pediat. 63, 272 (1959)
127. PODDINE, G., CIACCHERI, G. und G. CASTELLANO Aggiorn. pediat. 11, 311 (1960)
128. POPIELARSKA, A. Pediat. pol. 34, 939 (1959)
129. POROT, M., SABATINI, R. und M.T. GRECH Rev. Neuro-psychiatr. Infant. 9, 123 (1961)
130. PREDESCU, J. Viato. med. (Bukarest) 5, 769 (1958)
131. PYTEL, A. Pediat. pol. 34, 503 (1959)
132. QUADE, F. und K. KRISTENSEN Ugeskr. Laeg. 123, 1341 (1961)
133. QUADE, F. und K. KRISTENSEN Acta med. scand. 171, 543 (1962)
134. RAUGEL, G., TORRES, R. und G. TORRES Arch. Venezol. Puericult. y Ped. 20, 195 (1957)
135. RANTASALO, J. und J. KAUHTIO Ann. paediat. fenn. 4, 80 (1958)
136. RANTASALO, J. und J. KAUHTIO Ann. paediat. fenn. 4, 174 (1958)
137. RANTASALO, J., KAUHTIO, J. und M. PAATELA Nord. Med. 61, 177 (1959)
138. RIZZO, A. und P. ZANETTI Minerva pediat. (Torino) 12, 1666 (1960)
139. ROBERTS, A.P. Arch. Dis. Child. 33, 222 (1958)
140. ROMAGNOLI, A. und A. IOVINO G. Mal. infett. 11, 977 (1959)
141. ROSENTHAL, A., NETER, E. und D. WEPPNER J. Pediat. (St.Louis) 58, 377 (1961)
142. ROTTINI, G.D. und M. e SEGHINI Minerva pediat. (Turin) 10, 787 (1958)
143. SANTOPADRE, J. und P. e PINTOZZI Clin. pediat. (Bologna) 41, 462 (1959)

144. SARROUY, Ch., RAFFI, A., SARATINI, R., CLAUSSE, J., SAINT-JEAN, RAOUX, J. P. und M.-T. GRECK *Pediatrie* 14, 809 (1959)
145. SASLAW, S. und E. SWISS A.M.A. *Arch. Int. Med.* 103, 876 (1959)
146. SASLAW, S. und R. V. DISERENS *New. Engl. J. Med.* 1074 (1960)
147. SCHEIBNER, M. *Wien.klin. Wschr.* 73, 267 (1961)
148. SCHLEUSSING, A., in LUBARSCH, HENKE, RÖSSLE "Hdb. d. spez. path. Anat. u. Hist." Bd. 13/II
149. SCHÖNENBERG, H. *Ärzt. Wschr.* 13, 1041 (1958)
150. SCHWEIER, P. persönliche Mitteilung
151. SHAW, E. und H. BRUYN J. *Pediat. (St. Louis)* 56, 253 (1960)
152. SIE, S. H. *Diss. Med. Fak. Bonn* 1957
153. SIMON, C. *Ann. paediat. (Basel)* 192, 46 (1959)
154. SIMONYI, J. und T. LIEBERMANN *Orv. Hetil. (Budapest)* 101, 1395 (1960)
155. SKOTT, D. *Tidsskr. Norsk. Laegefor.* 78, 422 (1958)
156. SMEENK, C. *Ned. T. Geneesk* 106, 371 (1962)
157. SMITH, J. und B. LANDING J. *Neuropath. exp. Neurol.* 19, 248 (1960)
158. STOWASSER, R. *Mschr. Ohrenheilk.* 94, 246 (1960)
159. STUDDERT, C. *Brit. Med. J.* 5085, 1457 (1958)
160. SZEKELY, A. und F. LUCACS *Gyermekgyogyaszat* 10, 307 (1959)
161. SZEKELY, A. und E. GYÖRGY *Acta med. Acad. Sci. Hung.* 15, 321 (1960)
162. TENG, Y., LIU, J. und Y. HSÜ *Chin. med. J.* 81, 127 (1962)
163. TIEFENBACH, A. und I. BABIC *Jugosl. Pediat.* 4, 342 (1961)
164. TING, T. T. und H. M. OUYANG *Chin. med. J.* 75, 908 (1957)
165. TING, T. T., YIN, C. M. und H. C. WANG *Chin. med. J.* 80, 356 (1960)
166. TOLMAS, H. und J. WINTER *J. Dis. Child.* 94, 574 (1957)
167. TURNER, E. *Med. J. Austr.* 46, II-806 (1959)
168. UNGERHEUER, E. und H. WURCHE *Chirurg* 31, 413 (1960)
169. URRIZOLA, B. JIMENEZ, T. und S. WEIBEL *Rev. child. pediat.* 32, 463 (1961)
170. VAIDES, J. M. und M. Y. OLIVER *Arch. argent. Pediat.* 47, 3 (1957)

171. VANDEPITTE, J., BEECKMANNS, Ch. und R. BUTTIAUX
Ann. Soc. belge Med. trop. 38, 563 (1958)
172. WATSON, K.C. Arch. Dis. Child. 33, 171 (1958)
173. WELSHIMER, H.J. und N.G. WINGLEWISH J. amer. med. Ass.
171, 1319 (1959)
174. WEPPLER, aus KAUFMANN-STÄMMLER "Path. d. ZNS" (1958)
175. WICHMANN, S. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 180, 467 (1960)
176. YOUNG, R.C. und W.A. MURRAY Canad. Med. Ass. J. 77, 223
(1957)
177. ZIEHME, E. Mschr. Kinderhkl. 108/9, 433 (1960)
178. ZILBERG, B. S. Afr. Med. J. 58, 437 (1958)

Für die Überlassung des Themas und die Gewährung der Arbeitsmöglichkeiten in seinem Hause sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. H. Hilber, Chefarzt der I. Abteilung des Schwabinger Kinderkrankenhauses, an dieser Stelle zu danken.

Für die Anregungen zum Thema der vorliegenden Arbeit und die liebenswürdige Hilfe, mit der er mir stets bei allen Schwierigkeiten meiner Arbeit zur Seite stand, sei dem Chefarzt der II. Abteilung des Kinderkrankenhauses München-Schwabing, Herrn Dr. P. Schweier, in Verbundenheit gedankt.

LEBENS LAUF

Am 11. November 1936 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtsrates Dr. jur. Johannes Uhlich und seiner Ehefrau Dr. jur. Brunhilde Uhlich, geb. Schneider in Dresden geboren.

Nach der vorgeschriebenen Grundschulzeit von 8 Jahren besuchte ich den altsprachlichen Zweig der Kreuzschule in Dresden. 1955 bestand ich das Abitur und begann mit dem Studium der Theologie in Leipzig. Nach 4 Semestern wechselte ich zum Medizinstudium über. 1957 mußte ich Leipzig verlassen und setzte meine Studien in Würzburg fort; dort bestand ich 1960 das Physikum. Das Studium der klinischen Fächer in München schloß ich im Dezember 1963 mit dem Staatsexamen ab.

Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent bei einem praktischen Arzt, im Städtischen Krankenhaus Ingolstadt und in der I. Medizinischen Universitätsklinik München.

